

Guides Médi/BIO

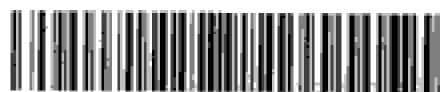
Collection dirigée par
Jean-Claude Nicolas

Infections virales sexuellement transmissibles

Coordinateur
Michel Segondy



Infections virales sexuellement transmissibles



23, rue Linois, 75724 Paris cedex 15, France
www.elsevier.fr

Réalisation éditoriale : Nathalie Morellato
Conception graphique : Véronique Lentaigne
Illustration de couverture : © Digital Vision

Imprimé en France par l'imprimerie Louis-Jean, 05003 Gap
Dépôt légal : novembre 2003 - N° 444

ISBN : 2-84299-484-1
ISSN : 1631-3623

Infections virales sexuellement transmissibles

Coordinateur
Michel Segondy



Guides Médi/BIO

Collection dirigée par Jean-Claude Nicolas

Cytomégalovirus
Coordinateur Marie-Christine Mazeron
ISBN : 2-84299-267-9

Diarrhées infectieuses aiguës
Coordinateur Rémy Teyssou
ISBN : 2-84299-336-5

Hépatites virales entérotransmissibles
Coordinateur Élisabeth Nicand
ISBN : 2-84299-323-3

Infections virales et toxoplasmose maternofœtales
Coordinateurs Liliane Grangeot-Keros, François Audibert
ISBN : 2-84299-265-2

Infections virales respiratoires - tome 1
Grippe et infections virales des voies aériennes supérieures
Coordinateur François Freymuth
ISBN : 2-84299-266-0

Infections virales respiratoires - tome 2
Bronchopneumopathies virales
Coordinateur François Freymuth
ISBN : 2-84299-338-1

Infections virales sexuellement transmissibles
Coordinateur Michel Segondy
ISBN : 2-84299-484-1

Méningites bactériennes communautaires
Coordinateur Édouard Bingen
ISBN : 2-84299-268-7

Mycoplasmes et chlamydiae
Coordinateur Christiane Bébéar
ISBN : 2-84299-337-3

Mycoses d'importation
Coordinateurs Dominique Chabasse, Michel Develoux
ISBN : 2-84299-479-5

Parasitoses et mycoses courantes de la peau et des phanères
Coordinateurs Dominique Chabasse, Éric Caumes
ISBN : 2-84299-480-9

Auteurs

Sophie Alain
Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex
sophie.alain@unilim.fr

Laurent Bélec
Laboratoire de virologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Unité Inserm U430, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15
prlbelec@yahoo.fr

Vincent Calvez
Laboratoire de virologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
vincent.calvez@psl.ap-hop-paris.fr

Marcel Chalet
Biologie de la reproduction, Cecos, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, route de Ganges, 34295 Montpellier cedex 05
m-chalet@chu-montpellier.fr

Joliette Coste
Laboratoire de biologie moléculaire, Établissement de transfusion sanguine, 240, avenue Émile-Jeanbrau, 34294 Montpellier cedex 5
joliette.coste@efs.sante.fr

Hervé Dechaud
Fédération de gynécologie-obstétrique, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, route de Ganges, 34295 Montpellier cedex 05
h-dechaud@chu-montpellier.fr

François Denis
Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex
fdenis@unilim.fr

Nicolas Dupin
Service de dermato-vénérologie, hôpital Tarnier, 89, rue d'Assas, 75006 Paris
nicolas.dupin@cch.ap-hop-paris.fr

Bruno Halioua
Institut Alfred-Fournier, 25, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris
fafalulu@aol.com

Claire Ligeron-Esbrayat
Service de dermatologie, CHU Carémeau, rue du Professeur-Debré, 30900 Nîmes

Véronique Loustaud-Ratti
Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex
loustaud-ratti@unilim.fr

Françoise Lunel
Institut Alfred-Fournier, 25, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris
fafalulu@aol.com

Jean-Élie Malkin
Fonds de solidarité thérapeutique international, 25-27, rue d'Astorg, 75003 Paris
jean-eliemalkin.fsti@wanadoo.fr ; jemalkin@pasteur.fr

Anne-Geneviève Marcelin
Laboratoire de virologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
anne-genevieve.marcelin@psl.ap-hop-paris.fr

Philippe Mayaud
Clinical Research Unit, Department of Infectious & Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel street, London WC1E 7HT, Royaume-Uni
philippe.mayaud@lshtm.ac.uk

Laurent Meunier
Service de dermatologie, CHU Carémeau, rue du Professeur-Debré, 30900 Nîmes
laurent.meunier@chu-nimes.fr

Joseph Monsonego
Institut Alfred-Fournier, 25, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris
admin@eurogin.com

Jean-Claude Nicolas
Service de virologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris
jc.nicolas@noos.fr

Sylvie Ranger-Rogez
Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex
sylvie.rogez@unilim.fr

Michel Segondy
Laboratoire de virologie, hôpital Saint-Éloi, 80, avenue A.-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5
m-segondy@chu-montpellier.fr

Philippe Vande Perre
Laboratoire de bactériologie, CHU Arnaud-de-Villeneuve, route de Ganges, 34295 Montpellier cedex 05
p-van_de_perre@chu-montpellier.fr

Sommaire

Avant-propos

Jusqu'à une époque relativement récente, les infections bactériennes telles que syphilis, gonococcie ou chlamydiose occupaient une place prépondérante au sein des maladies dites vénériennes, occultant presque l'existence d'infections sexuellement transmises (IST) d'origine virale.

La situation épidémiologique a été depuis totalement bouleversée. Traitements antibiotiques aidant, les IST d'origine bactérienne sont pratiquement sous contrôle alors que les IST d'origine virale occupent maintenant le devant de la scène. Il suffit d'évoquer le développement de la pandémie de sida et ses dizaines de millions de morts, la progression de l'herpès génital dans la population ou l'augmentation des cas de cancers génitaux liés aux papillomavirus.

Sur le plan diagnostique, les infections virales ont bénéficié de manière privilégiée du développement des techniques de biologie moléculaire. Ces techniques, qui ont conduit à l'identification de nouveaux virus, permettent maintenant en pratique courante de détecter, typer et quantifier des virus qui restaient inaccessibles aux techniques traditionnelles de la virologie.

La thérapeutique des infections virales s'est considérablement développée au cours des deux dernières décennies. Nous disposons actuellement d'un arsenal de molécules pour combattre les virus herpétiques, le VIH ou les virus des hépatites. Ces traitements, qui s'adressent à des infections persistantes, sont d'un maniement complexe et, malgré leur efficacité sur la réplication virale, ne permettent pas dans la plupart des cas d'éradiquer l'infection. Généralement institués de manière prolongée, ils peuvent perdre leur efficacité au cours du temps en raison du développement de la résistance du virus et, par ailleurs, ne sont pas dénués d'effets secondaires souvent sévères.

Nous avons pensé qu'il était important qu'un ouvrage vienne faire le point sur ces infections virales sexuellement transmissibles. Nous avons voulu que chaque chapitre vienne actualiser sous forme synthétique les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.

Nous souhaitons que ce livre puisse aider de manière appréciable les praticiens dans leur pratique quotidienne et qu'il soit également un outil de formation utile pour nos étudiants.

Cet ouvrage collectif n'aurait pas pu voir le jour sans la participation de tous les auteurs, spécialistes reconnus de la question, qui ont répondu avec enthousiasme à notre sollicitation.
Qu'ils soient vivement remerciés pour leur travail et leur disponibilité.

Michel Segondy

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 1

Introduction

Françoise Lunel, Bruno Halioua

Virus de l'immunodéficience humaine
Virus de l'hépatite B
Virus de l'hépatite C
Virus de l'herpès
Herpèsvirus humain 8
Virus d'Epstein-Barr
Papillomavirus humains

La dernière décennie a été marquée par de formidables avancées dans le domaine de la virologie et des infections sexuellement transmissibles (IST). Aujourd'hui, les maladies virales transmises par voie sexuelle telles que les infections génitales à *Papillomavirus*, les herpès génitaux, l'infection à VIH ou les hépatites virales occupent une place de plus en plus importante dans la gestion des problèmes liés aux IST. On considère qu'il y a dans le monde 500 millions d'individus porteurs chroniques du virus de l'hépatite B, 150 millions infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), 40 millions infectés par le VIH. Les *Papillomavirus* humains sont impliqués dans la pathogenèse du cancer du col utérin (seconde cause de mortalité des femmes dans le monde après le cancer du sein), dont on note plus de 500 000 nouveaux cas par an dans le monde. Selon une enquête réalisée par le Centre de contrôle et de prévention des maladies (CDC) d'Atlanta (Georgie), environ 45 millions d'Américains de 12 ans et plus étaient contaminés par le virus de l'herpès en 1994 en dépit des efforts de prévention contre les IST. Les conséquences importantes de ces affections en termes de santé publique ont incité les cliniciens et les microbiologistes à livrer un véritable « combat » afin d'élargir le domaine des connaissances en orientant leurs axes de recherche vers l'identification de nouveaux agents pathogènes, l'identification de nouveaux modes de contamination, la mise au point de techniques de laboratoire plus élaborées et surtout la recherche d'armes thérapeutiques beaucoup plus efficaces. Les résultats conjointement obtenus par les équipes de chercheurs et de cliniciens dans les domaines de la recherche des affections virales sexuellement transmises sont importants sans être encore totalement satisfaisants. On oublie trop souvent que le virus de l'hépatite C a été découvert en 1989 ou que l'herpèsvirus humain de type 8 a été identifié en 1994. Il ne se passe pas un jour sans qu'on soit informé d'une nouvelle avancée scientifique en virologie. On conçoit aisément les difficultés auxquelles sont confrontés les cliniciens et les biologistes devant le nombre important de nouvelles découvertes. Le défi que s'était fixé la rédaction était de réaliser un ouvrage destiné à faire le point en 2002 sur les IST virales par les meilleurs spécialistes hexagonaux. Ce défi est réussi puisqu'il a abouti à la rédaction d'un ouvrage complet, didactique, facile à consulter et à la portée de tous, à partir d'un domaine considérable de connaissances toujours en évolution.
Nous mettrons l'accent sur les aspects nouveaux et marquant de ces infections.

1. Virus de l'immunodéficience humaine

Les progrès des thérapeutiques antirétrovirales sont immenses mais les épidémiologistes et les pharmacologues sont là pour nous rappeler la gravité de l'épidémie mondiale d'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine), le danger des phénomènes de relapse, la toxicité potentielle de certaines molécules. Cet ouvrage fait le point sur l'épidémiologie actuelle des virus VIH1 et 2, en particulier le lien avec les autres IST, les nouvelles données virologiques et les mécanismes de résistance aux thérapeutiques actuelles. Le risque de transmission du VIH est plus faible par contact sexuel que par voie sanguine ou de la mère à l'enfant. Cependant, des résultats très contradictoires sont rapportés en ce qui concerne le risque de transmission de l'homme à la femme et

de la femme à l'homme. La plupart des études vont vers un risque de transmission deux à huit fois supérieur de l'homme à la femme versus de la femme à l'homme. Cependant, de récentes études pourraient contredire ces résultats. Le contact sexuel réceptif anal est clairement associé à un risque plus important de transmission. En ce qui concerne les données virologiques, il semble bien qu'il y ait une compartimentation des quasi-espèces virales et de la réplication virale dans les différents liquides biologiques, pouvant modifier les risques de transmission du VIH. Après le passage du VIH à travers la muqueuse vaginale ou rectale, la dissémination du virus vers les tissus sous-muqueux et les ganglions lymphatiques repose essentiellement sur les cellules dendritiques. Des travaux récents portant sur des explants cervicovaginaux humains ou sur l'inoculation de primates concordent à montrer que ces cellules et les macrophages sont le plus souvent les premières cellules infectées après que le virus a traversé la barrière muqueuse. Les cellules dendritiques sont à la fois un facteur majeur de la compétence immunitaire (compromis par l'infection) et un relais très efficace pour le VIH dans son invasion tissulaire, qui est extrêmement rapide puisque, dans des essais chez le macaque, l'infection des macrophages est démontrée une heure à peine après le contact vaginal. Il est bien démontré également aujourd'hui que les autres infections sexuellement transmissibles sont associées à une augmentation du risque relatif de l'infection à VIH. Cela concerne les infections génitales ulcératives (herpès génital, syphilis, chancre mou) ou non ulcératives, comme les infections à *Chlamydia trachomatis*, à *Neisseira gonorrhea*, à *Candida* et à mycoplasme, etc. De façon intéressante, cette augmentation de la susceptibilité de l'hôte au VIH peut être due à l'afflux de cellules inflammatoires dans le compartiment génital mais surtout à des effets directs de l'agent à incriminer. Ainsi, il a été montré que l'agent de la syphilis induit à la surface des monocytes humains l'expression de CCR5, qui est un cofacteur essentiel pour l'entrée du VIH dans les cellules. Des essais, notamment un essai communautaire réalisé en Tanzanie, ont montré que l'amélioration de la prise en charge des IST était capable de réduire l'incidence de l'infection par le VIH. Des données importantes existent maintenant également, qui démontrent une discordance importante entre la charge virale plasmatique et génitale, aussi bien chez les sujets traités par les antirétroviraux que chez les sujets non traités. Une proportion non négligeable d'hommes et de femmes traités par les antirétroviraux maintiennent une charge virale élevée dans le compartiment génital, en dépit d'une baisse d'une charge virale périphérique. Ceci pourrait tenir aux caractéristiques de la pharmacocinétique des antirétroviraux qu'il faut dans ce cas considérer plus attentivement : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse pénètrent bien dans le compartiment génital alors que les inhibiteurs non nucléosidiques ou les inhibiteurs de protéase pénètrent mal. La preuve formelle de l'efficacité de la prophylaxie post-exposition fait encore défaut et la prise en charge des sujets exposés fait l'objet d'attitudes différentes qui sont abordées.

2. Virus de l'hépatite B

L'infection par ce virus touche plus d'un demi-milliard d'individus dans le monde, et est à l'origine de la majorité des cancers primitifs du foie dans les

pays en voie de développement. Il se transmet essentiellement par voie sexuelle surtout dans ces pays. Le virus de l'hépatite B (VHB) est au moins 100 fois plus contagieux par voie sexuelle que le VIH. Aujourd'hui, l'innocuité du vaccin est confirmée par de nombreuses études et la nécessité d'une vaccination universelle doit être une priorité. Le vaccin contre l'hépatite B est le premier vaccin contre le cancer.

3. Virus de l'hépatite C

La transmission sexuelle du virus de l'hépatite C (VHC) est très controversée et est en tout cas très faible au regard du VIH ou du VHB. Cependant, les facteurs de risque souvent associés au risque sexuel, tel l'usage de drogues, font que l'infection peut être dépistée à l'occasion du diagnostic d'une IST. Les progrès thérapeutiques avec les bithérapies associant l'interféron pégylé à la ribavirine ont fait passer le taux de guérison à plus de 50 %. Les deux chapitres consacrés aux hépatites font remarquablement le point sur ces sujets.

4. Virus de l'herpès

L'herpès génital est abordé de façon très exhaustive. Le virus de l'herpès HSV2 est classiquement considéré comme la cause principale de l'herpès génital mais environ 20 % des cas sont causés par HSV1 et, aujourd'hui, il existe une augmentation de l'incidence des herpès génitaux dus à HSV1. L'herpès génital est l'une des plus fréquentes maladies sexuellement transmissibles en expansion, surtout dans les pays occidentaux et industrialisés et de plus en plus dans les pays en voie de développement. Des études séro-épidémiologiques réalisées récemment ont cherché à estimer l'incidence de l'herpès génital dans la population. Les chiffres de séroprévalence varient considérablement entre les pays développés et les pays en voie de développement. En France, des études réalisées à partir de sérum de sujets représentant la population générale française adulte montrent que la séroprévalence globale est voisine de 17 %. En revanche, les études portant sur des populations à risque, comme les populations se rendant à des consultations de dépistage des IST (dispensaire antivénérien : DAV), montrent des prévalences voisines de 50 %. Ces données corroborent les résultats d'études de corrélation sociodémographiques menées aux États-Unis qui objectivent une corrélation inverse entre le statut socio-économique et la séropositivité HSV2 et identifient le facteur de risque qui paraît important : l'âge du premier rapport sexuel. L'herpès génital joue sur la qualité de la vie et, dans les pays développés, a des dimensions sociales importantes qui doivent être considérées. En raison de l'augmentation de la séroprévalence de l'herpès génital, l'infection HSV au cours de la grossesse est un problème préoccupant du fait des risques pour le fœtus. Cependant, le dépistage chez la femme enceinte est encore discuté. En tout cas, les antécédents de lésions génitales évocatrices d'herpès doivent, tout comme avant, être systématiquement recherchés chez la femme et son partenaire. Les progrès thérapeutiques du traitement de l'herpès génital dont on dispose aujourd'hui (molécules très actives par voie orale, mais

surtout développement de vaccins antiherpétiques), suscitent d'énormes espoirs à la fois d'un point de vue du traitement de la primo-infection, mais surtout de la prévention et de la suppression des récurrences chez les sujets infectés. Plusieurs vaccins sont actuellement en cours de développement avec des résultats très intéressants.

5. Herpèsvirus humain 8

Ce n'est qu'en 1994 que l'identification de fragments du génome de l'herpèsvirus humain 8 (HHV8) par technique d'amplification différentielle a été réalisée par P. Moore et Y. Chang. Les conséquences de cette découverte virologique sont importantes d'un point de vue épidémiologique car il a été possible de mettre en évidence la prédominance des sous-types A et C dans les pays occidentaux, du sous-type B en Afrique et du sous-type D dans le Pacifique. Depuis, les différentes équipes de virologie qui ont travaillé sur HHV8 ont contribué à approfondir nos connaissances sur ce virus jusqu'alors inconnu. Ils ont réussi à effectuer le séquençage complet du génome de ce virus et à établir sa structure et son organisation génomique. Mais surtout, ils ont déterminé le gène K1 qui code une protéine lytique transmembranaire dont le séquençage a permis de reconnaître les quatre sous-types viraux (A, B, C et D). L'autre aspect important dans le domaine de la virologie fondamentale est représenté par la mise en évidence de l'expression de la protéine majeure de latence *latent nuclear antigen*, LNA1 ou LANA codée par HHV8 dans les lésions de la maladie de Kaposi (MK) initiales (*patchs* et plaques), dans près de 90 % des cellules fusiformes constituant l'infiltrat cellulaire de Kaposi nodulaire et dans les immunoblastes des lésions de la maladie de Castleman multicentrique (MCM). Ainsi, il a été possible d'établir formellement la responsabilité de l'HHV8 dans trois maladies : la MK sous toutes ses formes épidémiologiques, la MCM du sujet infecté par le VIH, dans une moindre mesure, des sujets non infectés par le VIH (10 à 50 %) et les lymphomes B des séreuses. Cette découverte du rôle de l'HHV8 a eu rapidement des applications pratiques puisque, grâce à l'évaluation de la charge virale HHV8 par PCR quantitative sur une lésion cutanée ou sur un épanchement, il est possible non seulement d'orienter le diagnostic mais surtout d'évaluer l'efficacité d'une thérapeutique. En effet, l'amélioration de la MK est associée à une baisse, voire à une négativation de la virémie HHV8. L'autre apport important dans le domaine de la connaissance de l'infection HHV8, qui découle des découvertes des fondamentalistes, a été la mise au point de tests sérologiques spécifiques qui ont permis la réalisation d'études séro-épidémiologiques. Il a été possible de mettre en évidence une disparité géographique de la séroprévalence de l'HHV8 qui est globalement comprise entre 2 et 5 % aux États-Unis et en Europe du Nord et de l'Est et qui atteint 37 % à Djibouti et même 50 % en Ouganda et en Zambie. Ces études séro-épidémiologiques ont permis d'une part de mettre en évidence une corrélation entre les séroprévalences observées dans les différents pays étudiés et la distribution géographique de la MK et, d'autre part, d'établir la valeur prédictive des titres d'anticorps anti-HHV8 mesurés par immunofluorescence vis-à-vis du développement ultérieur d'une MK. Des études séro-épidémiologiques complémentaires sont nécessaires

pour évaluer l'importance de la séroprévalence dans les différents pays. En ce qui concerne la voie de transmission de l'HHV8, si la contamination par voie sexuelle est aujourd'hui clairement établie, il reste encore à évaluer le rôle de l'importance de la transmission de l'HHV8 au cours de rapports orogénitaux et oro-anaux. Il reste également à préciser le rôle de la transmission horizontale entre enfants et de mère à enfant, ainsi que les facteurs favorisants, comme l'allaitement. L'ensemble de ces points, qui témoignent d'une avancée importante dans le domaine de la connaissance de l'HHV8, ne doit pas faire oublier qu'il reste encore un certain nombre de questions en suspens en ce qui concerne la thérapeutique mais aussi la prévention de cette infection.

6. Virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou HHV4 (pour *Human herpes virus* 4) a été incriminé dans la survenue des lymphomes de Burkitt identifiés chez des enfants africains dans les années 1950. Un demi-siècle plus tard, cet ouvrage rappelle les questions que se posent les virologues sur le caractère sexuellement transmissible de ce virus appartenant à la famille des *Herpesviridae*. Les données concernant le virus d'Epstein-Barr dont on dispose aujourd'hui permettent, d'une part, d'établir formellement sa présence en quantité non négligeable dans les sécrétions génitales ou dans les cavités anogénitales et, d'autre part, sa responsabilité dans la survenue d'ulcérations génitales. Les données sur la transmissibilité sexuelle du virus EBV sont discordantes. Il est toutefois établi explicitement pour les souches de génotype 2 qu'elles sont plus fréquemment contractées par les homosexuels et par les hétérosexuels à haut risque d'IST. Des analyses statistiques multiparamétriques récentes ont ainsi mis en évidence une forte association entre la présence du virus EBV de génotype 2 et le nombre de partenaires sexuels. Il est à prévoir dans les prochaines années des avancées importantes dans le domaine du rôle de l'infection à EBV comme cofacteurs d'un certain nombre d'IST.

7. Papillomavirus humains

Cet ouvrage contient également une excellente mise au point sur les papillomavirus humains (HPV), rappelant les concepts les plus récents dans le domaine de la carcinogenèse du col utérin. Les virus HPV sont d'autant plus préoccupants que certains types viraux oncogènes augmentent le risque de développement de dysplasies appelées néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) dans les mois ou les années qui suivent l'exposition au virus. Les études épidémiologiques soulignent la prévalence relativement élevée des infections à HPV chez la jeune femme (moins de 30 ans), tandis que les travaux immunologiques démontrent l'importance du rôle des cofacteurs et en particulier de l'immunité dans l'histoire naturelle de l'infection et des lésions qu'elle occasionne. L'intérêt du test de détection et typage de l'HPV par PCR ou *hybrid capture* (HC2) est actuellement bien établi. Il permet, d'une part, la détection des types non oncogènes et oncogènes et, d'autre part, une quantification de la charge virale en ADN. L'intérêt du test HPV rapide réside dans le fait qu'il

peut être réalisé au cours des prélèvements pour frottis. De nombreuses études ont montré son intérêt dans la prise en charge des frottis avec atypies mineures. L'introduction dans le dépistage primaire du cancer du col utérin du test HPV couplé au frottis serait une formidable avancée dans le dépistage des lésions cancéreuses et précancéreuses du col de l'utérus. Cette option a l'avantage de constituer une approche extrêmement séduisante de la détection de l'infection à HPV avec pour corollaire une clarification des situations cliniques et une optimisation dans la prise en charge des patientes, en particulier celles présentant des modifications non spécifiques cytologiques ou colposcopiques.
Enfin, d'autres questions plus transversales sont abordées dans ce livre, permettant de compléter les grands chapitres sur les données actuelles des infections virales sexuellement transmissibles, par des aspects plus législatifs comme ceux concernant le risque viral dans l'assistance médicale à la procréation (AMP).

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 2

Herpès génital

Laurent Bélec, Jean-Élie Malkin, Philippe Mayaud

1. Virus *Herpes simplex*

L'herpès génital est une maladie sexuellement transmise due à l'*Herpes simplex virus hominis* (HSV), qui appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae (tableau 2.1)*. Les virus appartenant à cette famille sont caractérisés par une croissance rapide dans des tissus de nature variable avec la destruction des cellules dans lesquelles ils se multiplient. Il existe deux types d'herpès, l'*Herpes simplex virus* de type 1 (HSV1) et l'*Herpes simplex virus* de type 2 (HSV2). L'herpès génital est classiquement considéré comme causé par HSV2. Toutefois, le HSV2 n'est actuellement isolé dans les lésions herpétiques génitales que dans 75 à 80 % des cas. Les 20 % restants sont causés par HSV1. Classiquement, le HSV1 est responsable de l'herpès orolabial. Il existe cependant une augmentation de l'incidence des herpès génitaux dus à HSV1. Ainsi, en Grande-Bretagne et au Japon, HSV1 est responsable de plus de 50 % des nouveaux cas d'herpès génital. Aux États-Unis, ce taux varie entre 10 et 30 %.

Tableau 2.1. Classification des herpèsvirus humains.

Dénomination	Autre dénomination internationale	Site de latence	Sous-famille
Herpes simplex hominis de type 1 (HSV1)	*Human herpes virus 1* : HHV1	Ganglion neurosensitif	*Alphaherpesvirinae*
Herpes simplex hominis de type 2 (HSV2)	*Human herpes virus 2* : HHV2	Ganglion neurosensitif	*Alphaherpesvirinae*
Virus de la varicelle et du zona (VZV)	*Human herpes virus 3* : HHV3	Ganglion neurosensitif	*Alphaherpesvirinae*
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	*Human herpes virus 4* : HHV4	Lymphocytes B Glandes salivaires	*Gammaherpes-virinae*
Cytomégalovirus (CMV)	*Human herpes virus 5* : HHV5	Lymphocytes Monocytes Neutrophiles	*Betaherpesvirinae*
Human herpes virus 6 : HHV6	–	Lymphocytes T CD4	*Betaherpesvirinae*
Human herpes virus 7 : HHV7	–	Lymphocytes T CD4 Épithélium salivaire	*Betaherpesvirinae*
Human herpes virus 8 : HHV8	–	Lymphocytes B	*Gammaherpes-virinae*

1.1. Structure

Les HSV sont de grosses particules mesurant 250 nm *(figure 2.1)*. Ils sont tous composés de quatre éléments fondamentaux : le génome viral protégé par une nucléocapside et entouré par une enveloppe, et le « tégument » constitué de protéines et situé entre l'enveloppe et la capside.

Le génome viral, de grande taille, est constitué d'ADN linéaire double brin de 152 000 paires de bases. Ce dernier est formé de séquences d'acides nucléiques variables selon le type d'herpèsvirus. Par exemple, l'homologie entre les séquences d'ADN de l'HSV1 et de l'HSV2 est de 47 %. Certains gènes interviennent dans la réplication virale, d'autres dans la synthèse d'enzymes nécessaires à la réplication, notamment la thymidine kinase et l'ADN polymérase.

La nucléocapside mesure environ 100 nm de diamètre. Elle est constituée de 162 capsomères (150 hexamères et 12 pentamères) disposés en icosaèdre régulier.

L'enveloppe protège la structure virale. Elle provient de la membrane cellulaire acquise au cours du bourgeonnement du virion. Les glycoprotéines d'enveloppe à sa surface détiennent les propriétés de fixation et de pénétration à l'intérieur des cellules cibles. Parmi 33 polypeptides structuraux (VP) identifiés, 11 sont localisés à la surface du virion et une dizaine au moins sont glycosylés. Certaines glycoprotéines sont des antigènes spécifiques de type 1 ou 2, d'autres sont communes aux deux types viraux.

Le « tégument » est composé de plusieurs protéines dont la fonction reste mal connue ; certaines d'entre elles sont impliquées dans la réactivation.

1.2. Tropisme et cycle de réplication

In vitro, les virus du groupe *Herpes* peuvent être cultivés sur des cellules de nature parfois très différente. Les HSV poussent aisément et rapidement en

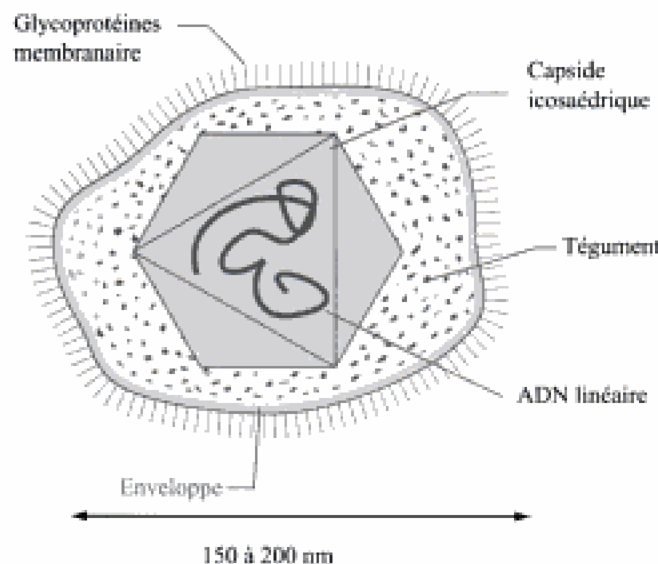


Figure 2.1. Structure d'un virus de la famille des *Herpesviridae*.

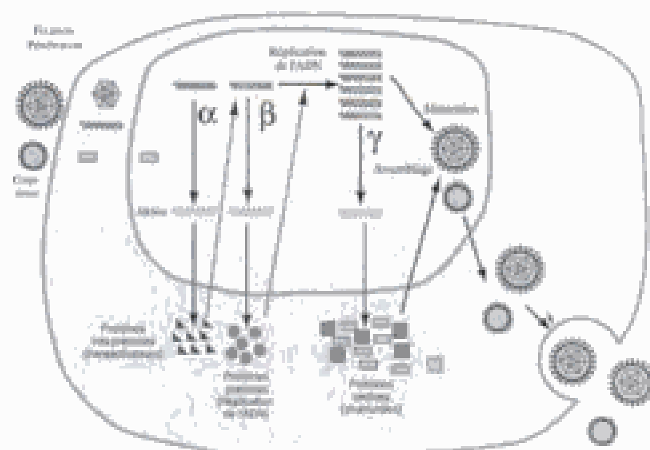


Figure 2.2. Cycle de réplication des HSV.

cultures de cellules épithéliales ou de fibroblastes humains, simiens, et de souris. La réplication virale s'effectue selon un schéma progressif *(figure 2.2)* évoluant par vagues successives et obligatoires, en quatre temps :

– attachement de l'enveloppe virale par l'intermédiaire des glycoprotéines de membranes sur des dérivés héparane-sulfates de la membrane cellulaire. Parmi les 11 glycoprotéines de membranes, six interviennent dans la pénétration du virus (gC, gE, gG, gI, gJ et gM). Après fusion des membranes virales et cellulaires, la capside pénètre dans le cytoplasme, puis migre jusqu'au noyau. Au contact de la membrane nucléaire, la particule est décapsidée et le génome viral pénètre à travers la membrane ;

– libération du facteur de transcription VP16 à partir du tégument, ce qui permet de débuter la transcription des gènes « très précoces » ou gènes α. Elle est suivie de la transcription des gènes « précoces » ou gènes β qui codent des enzymes intervenant directement dans la réplication virale, comme la thymidine kinase, l'ADN polymérase d'expression virale, les ribonucléotides réductases et les exonucléases. Le mécanisme précis de la synthèse de l'ADN viral est mal connu. Les molécules d'ADN seraient fabriquées de façon continue, obéissant à un mécanisme de synthèse circulaire, dit en cercle roulant, avec production de concatémères de molécules d'ADN. Le produit des gènes précoces initie ensuite la transcription des gènes « tardifs » ou γ qui codent les protéines structurales. Les molécules d'ADN sont ensuite clivées et incorporées dans la nucléocapside néoformée ;

– bourgeonnement des virions à travers la membrane nucléaire. Au cours du passage dans le réticulum endoplasmique, l'enveloppe virale est modifiée et acquiert les glycoprotéines membranaires pour former des particules virales infectieuses. Après 18 à 20 heures, le cycle viral aboutit à la formation d'un grand nombre de virions et à la destruction de la cellule infectée ;

– in vivo, la réplication virale au niveau cutanéomuqueux entraîne l'infection par les virus des terminaisons sensitives d'un neurone. La nucléocapside est acheminée par voie axonale rétrograde jusqu'au corps du neurone situé au niveau des ganglions sacrés.

2. Phase de latence virale

Tous les virus du groupe *Herpes* ont la propriété de persister à l'état de latence dans des cellules cibles particulières de l'hôte. Dans le cas du HSV, les virus colonisent précocement les ganglions nerveux sensitifs du dermatome correspondant au site d'infection initiale. Le virus progresse par voie axonale centripète en circulant dans les espaces péri-axonaux. Au sein du ganglion neurosensitif, l'ADN viral pourrait s'intégrer dans l'ADN cellulaire ou, plus vraisemblablement, exister sous forme d'un cercle épisomal, non intégré. Le virus demeure quiescent durant toute la phase de latence. Plusieurs facteurs viraux interviennent dans l'établissement de la phase de latence. En particulier, la thymidine kinase aurait plusieurs fonctions indépendantes, allant de la réplication de l'ADN viral jusqu'à l'établissement de la phase de latence. Il existerait, en outre, au sein de la cellule infectée, une production d'ARN viraux antisens appelés LAT (*latency-associated transcripts*), qui pourraient intervenir dans l'établissement ou le maintien de la phase de latence, en bloquant la transcription des gènes très précoces du cycle de réplication virale.
La réactivation, qui peut être asymptomatique, est liée à des stimuli de différente nature, de type environnemental (exposition solaire, traumatisme local), infectieux (fièvre, maladies infectieuses) ou lié à l'immunodépression cellulaire (infection à VIH, néoplasies, thérapeutiques immunosuppressives).

3. Physiopathologie

3.1. Histoire naturelle

3.1.1. Primo-infection

La primo-infection herpétique est consécutive à l'inoculation du virus par une brèche de l'épithélium cutané ou des muqueuses *(figure 2.3)*. L'incubation est de 7 jours en moyenne (extrêmes : 2 à 20 jours) après le rapport contaminant. La primo-infection herpétique est le plus souvent asymptomatique (80 à 90 % des cas). Elle constitue une période de haute contagiosité du fait de la présence prolongée de fortes charges virales au sein des lésions cutanéo-muqueuses.
Lorsque l'infection survient chez un sujet ayant déjà été infecté par un autre type de HSV, on parle d'infection initiale non primaire *(voir encadré)* puisque le sujet présente un certain degré d'immunité conféré par les réactions immunologiques croisées entre les deux types d'HSV.

3.1.2. Latence virale

La latence virale s'établit au sein des ganglions sacrés où le virus est inaccessible au système immunitaire de l'hôte et aux molécules antivirales. Il existe un équilibre entre le virus et son hôte qui fait intervenir des facteurs cellulaires et viraux d'une part, et des facteurs immunologiques d'autre part. L'infection latente est caractérisée par une expression virale limitée sans production de virus infectieux. La transcription virale est limitée à l'expression des gènes très précoces LAT.

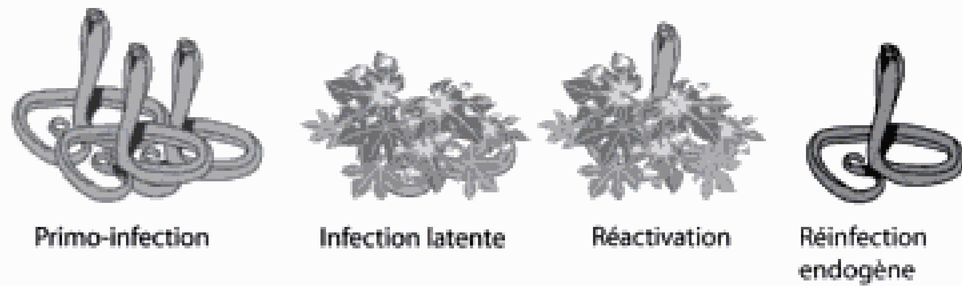


Figure 2.3. **Histoire naturelle des infections herpétiques (Herpès vient du grec ηρπειν, *ramper comme un serpent*).**

Définitions

Primo-infection herpétique : premier contact infectant muqueux ou cutané, symptomatique ou asymptomatique, avec le HSV1 ou le HSV2.

Infection initiale non primaire : premier contact infectant symptomatique ou asymptomatique avec le HSV1 ou le HSV2, chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral.

Récurrence : expression clinique d'une réactivation virale chez un patient préalablement infecté par le même type viral.

Excrétion virale asymptomatique : détection de HSV1 ou de HSV2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin.

Réactivations : périodes de réplication virale, séparées par des périodes de latence, survenant soit sous la forme de récurrence clinique, soit sous la forme d'excrétion virale asymptomatique.

3.1.3. Réactivation virale

Le virus latent peut être réactivé. Le virus migre alors par voie centrifuge jusqu'au territoire cutanéomuqueux correspondant ou dans une région proche où a eu lieu la primo-infection, pour y débuter un nouveau cycle lytique à l'origine d'une récurrence. Chez certains sujets, la réactivation virale est à l'origine d'une nouvelle poussée cliniquement patente. Chez d'autres individus, la réactivation ne s'accompagnera d'aucune poussée. Les mécanismes de la latence et de la réactivation des HSV ne sont pas clairement établis.

Le rythme des récurrences herpétiques est extrêmement variable, non seulement d'un malade à l'autre, mais également, chez un même individu, d'une période à l'autre de son existence. Généralement, la fréquence des récurrences dans l'année qui suit la primo-infection herpétique génitale est plus élevée que dans les années qui suivent. De plus, le délai d'apparition de la première récurrence est plus prolongé et la fréquence mensuelle des récurrences ultérieures sont beaucoup moins élevés en cas d'herpès génital à HSV1.

La symptomatologie des récurrences herpétiques diffère de la primo-infection herpétique par sa moindre intensité et par sa moindre durée (moins de 10 jours).
Les récurrences herpétiques sont déclenchées par des facteurs identifiables pour chaque patient : fièvre, stress émotionnel, exposition solaire, menstruation, traumatisme local, rapport sexuel, accident, immunodépression plus ou moins marquée ou encore sans cause apparente.

3.2. Pathogénicité

3.2.1. Sujet immunocompétent

L'exposition des muqueuses ou de la peau abrasée au virus permet son entrée et le début de la réplication dans les cellules du derme et de l'épiderme. Les cellules infectées deviennent multinucléées et ballonisées (effet cytopathogène) ; il existe également une réaction inflammatoire locale et un œdème périlésionnel. Les vaisseaux lymphatiques drainant la zone infectée sont rapidement colonisés et la dissémination viscérale dépend essentiellement des mécanismes et des capacités de défense de l'hôte. La production locale d'interféron, l'intervention de cellules tueuses et l'intervention d'anticorps spécifiques contribuent à circonscrire l'infection chez le sujet immunocompétent. Au cours de la primo-infection, une réponse immunitaire humorale adaptée se traduit par la production d'anticorps spécifiques d'isotype IgM, puis IgG. Cependant, ces anticorps ne sont pas protecteurs vis-à-vis des récurrences. Les lymphocytes T cytotoxiques antiherpès, qui sont capables de détruire une cellule infectée, joueraient un rôle prépondérant dans l'installation de la phase de latence et dans le contrôle des réactivations. Les personnes ayant des récurrences fréquentes et symptomatiques ont une perte du contrôle de la réplication virale par les lymphocytes T cytotoxiques. Cette perturbation peut être liée à une immunodépression persistante (infection par le VIH, néoplasie) ou transitoire (traitement immunosuppresseur, maladies infectieuses). Celle-ci pourrait également être liée à des facteurs hormonaux (herpès cataménial) ou être induite par les ultraviolets B qui ont la faculté d'inhiber la production locale d'interleukine 1 par les cellules épidermiques (herpès solaire).
Les ultraviolets, une infection bactérienne, l'immunosuppression transitoire ou persistante et un traumatisme de la peau sont associés à la réactivation. La réponse immunitaire cellulaire et humorale, de type anamnestique, entraîne la production d'anticorps spécifiques, la production d'interféron, l'activation des macrophages, l'induction de lymphocytes T, l'intervention de cellules tueuses et de lymphocytes cytotoxiques.

3.2.2. Sujet immunodéficient

Après avoir pénétré l'épiderme et les muqueuses, le virus se réplique, ce qui entraîne la mort de la cellule cible, et une réponse immune spécifique. Chez le sujet immunodéprimé, la persistance de la réplication virale conduit à une virémie et parfois à une dissémination viscérale. L'activation du système de défense monocyte/macrophage et la production d'interféron contribuent à circonscrire la dissémination virale chez le sujet immunocompétent. La faillite de

l'immunité cellulaire, plus que celle du système humoral, semble être associée à la dissémination de l'infection chez le sujet immunodéprimé et chez l'enfant malnutri. La dissémination virale conduit à l'atteinte de divers organes, notamment le foie, le poumon et le système nerveux central. L'immunité humorale à elle seule n'est pas suffisante pour limiter la dissémination, puisque des cas d'infections mortelles ont été rapportés, malgré un taux élevé d'anticorps neutralisants circulants. Les anticorps produits ne constituent qu'un cofacteur susceptible de réduire, en association avec les mécanismes cellulaires, la sévérité de l'infection.

4. Épidémiologie

L'herpès génital est une des maladies sexuellement transmissibles (MST) les plus fréquentes et en expansion, surtout dans les pays occidentaux et industrialisés, et de plus en plus dans les pays en voie de développement (PED). Les études séro-épidémiologiques permettent d'estimer l'incidence de l'herpès génital dans la population. Les chiffres de séroprévalence HSV2 varient considérablement entre pays développés et pays en développement *(figures 2.4 et 2.5)*, mais également entre les pays industrialisés eux-mêmes.
Ainsi une étude réalisée en Grande-Bretagne en 1992 a trouvé une séroprévalence de HSV2 de 7,6 % chez les donneurs de sang et de 22,7 % chez les individus hétérosexuels consultant pour MST. Par ailleurs, il a été rapporté une augmentation de la séroprévalence en fonction de l'âge dans une série de 839 femmes suédoises (0,4 % à 14–15 ans ; 1,3 % à 18–19 ans ; 11 % à 22–23 ans et 22 % à 25–26 ans).

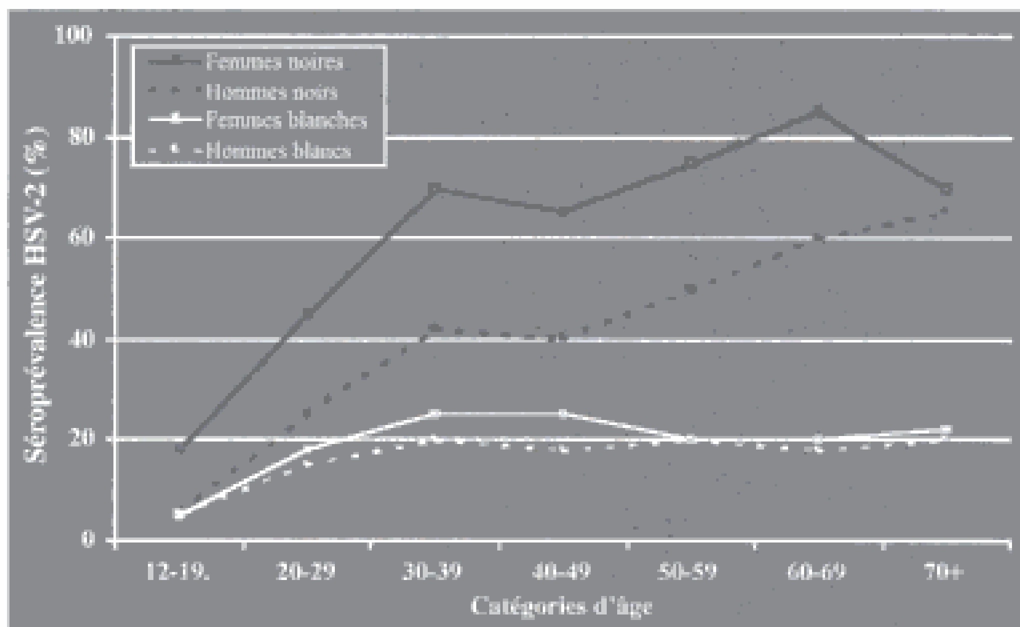


Figure 2.4. Séroprévalence de l'HSV2 aux États-Unis, par sexe et race. D'après : Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al. *Herpes simplex virus* type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1105-11.

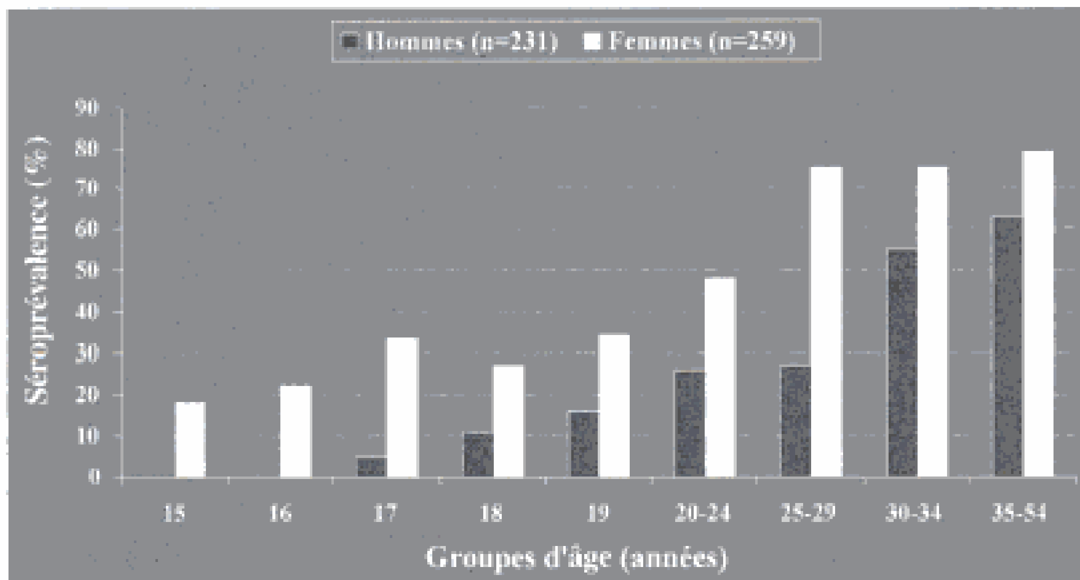


Figure 2.5. Séroprévalence de l'HSV2 par âge et par sexe dans la région de Mwanza en Tanzanie. D'après : Obasi A, Mosha F, Quigley M, et al. Antibody to *Herpes simplex virus* type 2 as a marker of sexual risk behavior in rural Tanzania. J Infect Dis 1999 ; 179 : 16-24.

Aux États-Unis, deux études ont été menées à une quinzaine d'années d'intervalle sur de larges échantillons de population. La première (NHANES I), réalisée entre 1976 et 1980, a montré une séroprévalence de 16,4 % chez les individus âgés de 15 à 71 ans. La seconde, effectuée sur la même base de population entre 1988 et 1994 (NHANES II) a montré une prélavence globale de 21,9 % chez les sujets âgés de 12 ans et plus. Ces deux études montrent une augmentation de 30 % de la séroprévalence dans la population générale américaine entre 1976 et 1994 *(figure 2.4)*.

En France, trois études ont été réalisées. La première (Herpimax) a porté sur 4 412 sérums recueillis en 1996 sur des sujets représentant la population générale française adulte (> 35 ans pour les femmes ; > 45 ans pour les hommes). La séroprévalence globale retrouvée était de 17,2 %, significativement plus élevée chez les femmes (17,9 %) que chez les hommes (13,7 %). Bien que, dans les deux sexes, il ait été constaté une augmentation modérée de la séroprévalence avec l'âge, aucune différence significative n'était notée. Ces résultats confirment l'hypothèse que la contamination par HSV2 survient majoritairement dans les deux premières décennies de la vie sexuelle. La deuxième étude portant sur une population consultant dans un centre de MST à Paris a montré une séroprévalence de 55 % (67,3 % chez les femmes et 44,7 % chez les hommes). Ce chiffre élevé s'explique par l'importance dans cette population de sujets originaires d'Afrique noire, en particulier d'Afrique centrale. Enfin, la troisième étude effectuée sur 1 801 sujets en majorité jeunes (42 % < 29 ans) consultant dans un centre de dépistage anonyme et gratuit à Paris a montré une séroprévalence globale de 16 % avec un taux légèrement supérieur chez les femmes que chez les hommes. Dans cette étude, les facteurs de risque d'infection à HSV2 ajustés sur l'âge étaient les antécédents de MST, le nombre de partenaires sexuels et un niveau d'éducation relativement faible.

Ces données corroborent les résultats d'études de corrélation sociodémographiques menées aux États-Unis qui objectivent une corrélation inverse entre le statut socio-économique et la séropositivité pour le HSV2, et identifient un facteur de risque supplémentaire : l'âge du premier rapport sexuel.
Des études réalisées dans plusieurs pays africains ont montré une très nette augmentation de la fréquence de l'herpès comme cause d'ulcérations génitales *(figure 2.6)*.
On observe ces dernières années une augmentation significative des herpès génitaux liés à HSV1 (15 % à 40 % selon les études). La primo-infection par ce virus atteint les femmes à un âge moins élevé que les hommes, et elle est aussi plus précoce et plus symptomatique que l'infection à HSV2. Ces observations ont pour conséquence de souligner l'augmentation du risque de primo-infection génitale à HSV1 au cours de la grossesse et donc, théoriquement, celui d'infection néonatale à HSV1.

4.1. Modes de transmission

Le réservoir de virus est constitué uniquement par l'homme. La transmission strictement interhumaine résulte d'un contact avec un sujet souffrant d'herpès génital ou orolabial. Le risque de transmission au partenaire est estimé à 5 à 30 % par an dans un couple où l'un des partenaires est infecté.
Il existe deux modes de transmission :
– soit avec un partenaire présentant des lésions d'herpès génital. Il convient de rappeler que le risque de transmission est supérieur en cas d'épisode de primo-infection ;
– soit avec un partenaire appelé « excréteur asymptomatique » qui excrète du HSV dans ses sécrétions génitales sans qu'il n'y ait aucun signe clinique évocateur d'herpès.
Le risque de transmission sexuelle de l'HSV2 est plus élevé de l'homme à la femme que de la femme à l'homme : dans le sens homme-femme, le risque de transmission est multiplié par 5. Une étude menée sur 214 couples discordants

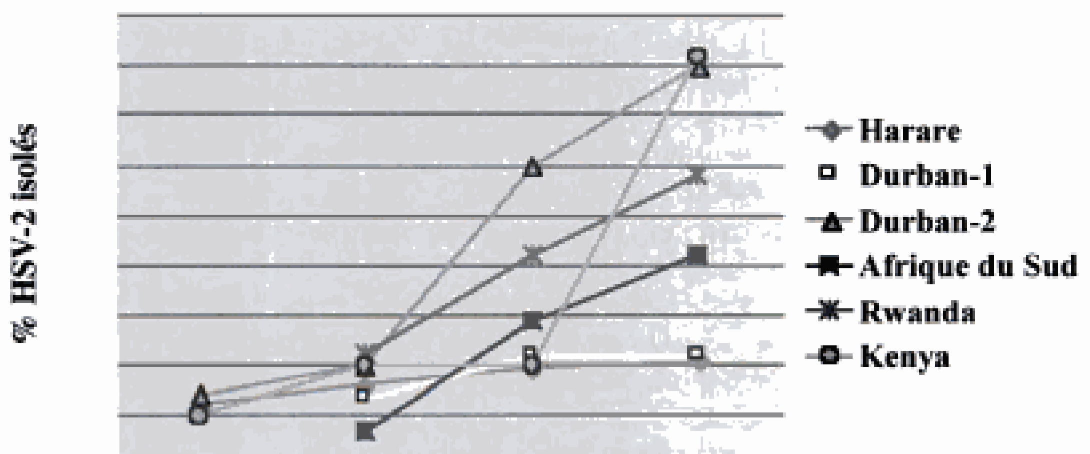


Figure 2.6. Herpès génital chez des malades africains souffrant d'ulcération génitale : évolution 1980–1999. D'après : Mayaud P, McCormick D. Intervention against sexually transmitted infections (STI) to prevent HIV. British Medical Bulletin 2001 ; 58 : 129-53.

a montré que l'incidence annuelle de l'infection à HSV était de 3,8 % chez les hommes, contre 16,9 % chez les femmes. Par ailleurs, la probabilité d'infection semble majorée par l'absence préalable d'anticorps anti-HSV1 et anti-HSV2. L'existence d'une immunité acquise vis-à-vis de l'un des deux virus serait partiellement protectrice contre l'acquisition de l'autre virus. Enfin, la période à risque de transmission maximale correspond à la phase préclinique. Il existe alors une excrétion asymptomatique de virus herpès et, de plus, le couple exposé, même sensibilisé au risque, néglige les précautions habituelles si l'éruption ou la symptomatologie ne sont pas apparues.

4.2. Excrétion asymptomatique

L'excrétion asymptomatique de virus herpès est fréquente *(tableau 2.2)* et responsable d'une dissémination « aveugle » de l'infection.
Le rôle de l'excrétion virale asymptomatique dans la transmission de l'herpès génital a été souligné dans une étude prospective réalisée dans une série de 144 couples discordants (l'un des partenaires souffrant de récurrences herpétiques, l'autre étant cliniquement indemne et sérologiquement négatif) suivis pendant 334 jours en moyenne. Il a été rapporté une transmission de l'herpès génital chez 13 couples. L'étude de ces couples a permis de mettre en évidence le fait que, chez neuf couples, le partenaire source était totalement asymptomatique. Par ailleurs, chez quatre couples, la transmission a résulté d'un contact sexuel pendant les prodromes (trois cas) ou dans les quelques heures précédant l'apparition des lésions (un cas).
L'importance de l'excrétion virale asymptomatique a été soulignée dans une étude d'une population de 65 femmes souffrant d'herpès génital à HSV2 et suivies sur une période moyenne de 105 jours. L'excrétion asymptomatique de HSV2 était mise en évidence chez 55 % de ces femmes pendant en moyenne

Tableau 2.2. Caractéristiques virologiques des épisodes cliniques et asymptomatiques d'excrétion de virus herpès simplex chez 110 femmes ayant des antécédents d'herpès génital*.

Caractéristiques	Sans lésion génitale	Avec lésion génitale
Nb. d'épisodes	128	219
Nb. moyen d'épisodes/an	3,8	6,5
Nb. moyen de jours d'excrétion virale/an	5,5	11,7
Durée moyenne des épisodes (en jours)	1,5	1,8
Fréquence des épisodes :		
– de 1 jour	96 (75,0 %)	125 (57,1 %)
– de 2 jours	18 (14,1 %)	51 (23,3 %)
– de 3 jours	7 (5,5 %)	24 (11,0 %)
– de 4 jours et plus	7 (5,5 %)	19 (8,7 %)

*D'après : Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. N Engl J Med 1995 ; 333 : 770-5.

2 % des jours. Dans cette étude, l'excrétion asymptomatique représentait environ un tiers de la période totale de réactivation herpétique. L'excrétion asymptomatique a pu également être mise en évidence chez des patientes séropositives pour l'HSV2, mais sans antécédents cliniques d'herpès génital. Sur 30 femmes suivies pendant 100 jours environ, 73 % ont présenté au moins un épisode d'excrétion virale.
Chez les femmes ayant souffert d'un herpès génital clinique, l'excrétion asymptomatique est plus fréquente dans certaines situations :
– au cours des périodes précédant et suivant les récurrences. Ainsi, environ 30 % des épisodes d'excrétion virale génitale surviennent dans les 7 jours précédant la poussée et 20 % dans les 7 jours suivant la poussée ;
– dans les trois premiers mois qui suivent la primo-infection herpétique. L'excrétion virale asymptomatique en HSV2 est trois fois plus fréquente qu'au-delà de cette période.
Chez les femmes ayant des poussées symptomatiques nombreuses (12 récurrences ou plus par an), l'excrétion asymptomatique est plus fréquente que chez les femmes n'ayant présenté aucune poussée d'herpès dans l'année précédente.

4.3. Formes ignorées ou non reconnues

Les formes d'herpès génital ignorées ou non reconnues par les patients ou par leur médecin sont fréquentes et constituent près de 60 % de la population séropositive à HSV2. Sur le plan clinique, la symptomatologie est fruste, le plus souvent limitée à un érythème discrètement érosif.

5. Clinique

L'infection herpétique est une cause d'ulcération génitale *(tableau 2.3)*.

5.1. Formes cliniques chez l'immunocompétent

5.1.1. Primo-infection herpétique

La durée d'incubation après le contage est assez brève, de 2 à 5 jours en moyenne, jusqu'à 21 jours.
Les lésions herpétiques diffèrent selon qu'elles touchent la peau ou les muqueuses. Sur la peau, l'éruption est fréquemment précédée, localement, de prurit et de paresthésies. Puis, une macule érythémateuse apparaît, sur laquelle apparaissent de petites vésicules en tête d'épingle, transparentes, contenant un liquide clair, typiquement groupées en bouquet (« bouquet d'herpès ») *(figure 2.7, voir atlas couleurs page 203)*. Parfois, les vésicules peuvent confluer, et réaliser de véritables phlyctènes à contours irréguliers. Des vésicules sont observées surtout sur la peau du pénis, de la vulve, des fesses ou des cuisses, et rarement sur les muqueuses du vagin, du col utérin, de l'urètre, ou encore de la muqueuse anorectale. Ainsi, le stade vésiculeux passe souvent inaperçu sur les muqueuses : les éléments vésiculaires se rompent rapidement, laissant de petites ulcérations limitées par un liseré rouge vif. Après 24 à 48 heures,

Tableau 2.3. Caractéristiques cliniques des ulcères génitaux sexuellement transmissibles.

	Syphilis	Chancre mou	Herpès	LGV*	Donovanose
Lésion primaire	Papule	Papule Pustule	Vésicule	Papule Pustule	Papule
Nombre de lésions	Unique	Unique (1 à 3)	Multiples	Unique	Variable
Bords	Bien marqués	Érythémateux Indéterminés	Érythémateux	Variables	Enroulés Élevés
Niveau	Superficiel	Creusant	Superficiel	Superficiel	Profond
Base	Rouge Lisse	Jaune Grise Rugueuse	Rouge Lisse	Variable	Rouge Rugueuse
Sécrétion	Séreuse	Purulente Hémorragique	Séreuse	Variable	Hémorragique
Induration	Ferme	Souple	Absente	Absente	Ferme
Douleur	Rare	Fréquente	Fréquente	Variable	Rare
Ganglions	Fermes	Souples Suppurés	Fermes	Souples Suppurés	Pseudo-adénopathie

*LGV : lymphogranulomatose vénérienne.

le liquide vésiculaire se trouble et les vésicules s'ulcèrent ; une croûte se forme. La croûte, en tombant, laisse une surface pigmentée qui disparaît jusqu'à restitution *ad integrum*, sauf en cas de surinfection locale. Les lésions sont plus nombreuses et plus volumineuses au cours des primo-infections qu'au cours des récidives.

Dans un tiers des cas environ, des symptômes généraux (syndrome pseudogrippal avec fièvre, myalgie, asthénie, voire méningisme) sont associés aux lésions génitales qu'ils peuvent précéder.

Chez la femme, la primo-infection herpétique se manifeste par une vulvite ou vulvovaginite aiguë, hyperalgique et multi-érosive. Elle se traduit classiquement par la survenue brutale d'une douleur intense, vulvaire ou vulvopérinéale, qui peut parfois précéder de quelques jours l'apparition des lésions. Des symptômes urinaires ou abdominaux peuvent être associés. L'examen clinique met en évidence une inflammation vulvaire aiguë et parfois un œdème vulvaire. La cervicite herpétique se manifeste par des leucorrhées ; le col est le siège d'ulcérations d'aspect très variable, souvent étendues, confluentes en bouquet, qui se rompent rapidement, laissant place à des érosions multiples. La surinfection à germes banaux et à *Candida albicans* est fréquente. L'excrétion virale dure environ 10 jours, et le temps moyen entre l'apparition des lésions et leur complète cicatrisation est de l'ordre d'une vingtaine de jours *(figure 2.8)*. La primo-infection herpétique est généralement plus sévère chez la femme que chez l'homme.

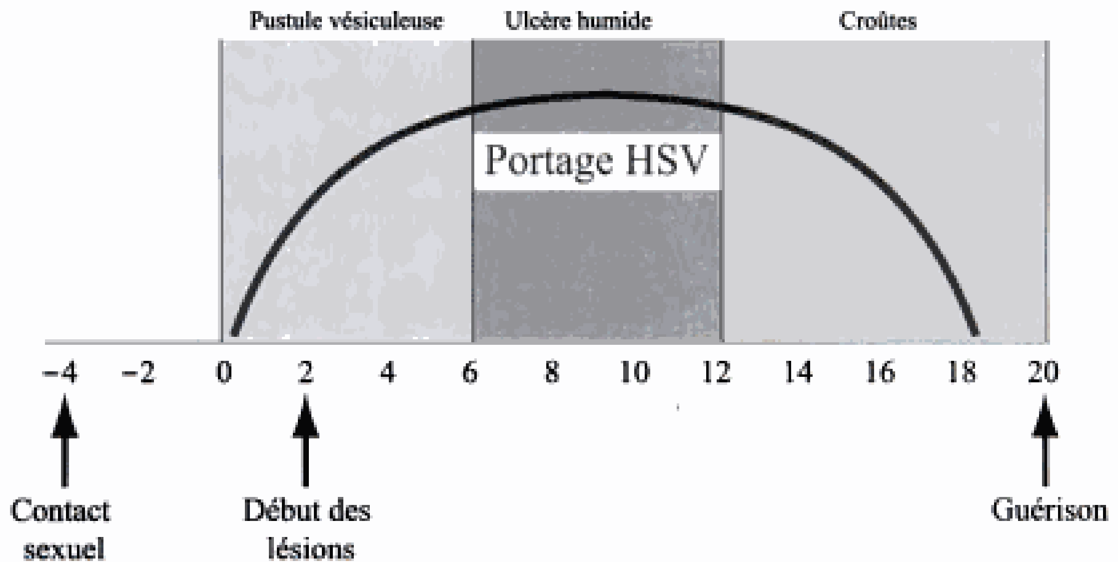


Figure 2.8. Histoire naturelle d'une vésicule herpétique.

Chez l'homme, le gland, le sillon balanopréputial, le fourreau de la verge sont fréquemment touchés et l'herpès réalise le plus souvent une balanoposthite érosive, plus rarement une urétrite subaiguë. L'herpès de l'urètre antérieur, voire de la fosse naviculaire, peut provoquer un écoulement pseudo-urétral douloureux (urétrite), simulant une gonococcie. Des localisations anales ou péri-anales sont possibles.

La primo-infection herpétique de la sphère anogénitale peut se traduire par une anorectite inflammatoire et ulcérée, isolée ou associée à l'atteinte génitale. Dans la moitié des cas environ, les lésions génitales s'accompagnent d'une adénopathie inguinale bilatérale douloureuse, avec péri-adénite.

Les symptômes génitaux durent environ deux semaines, et la phase de cicatrisation environ 10 jours ; au total, la maladie dure 3 semaines.

Une pharyngite herpétique peut être secondaire à des contacts buccogénitaux.

Une méningite virale (céphalées, photophobie, raideur de la nuque, monocytose du LCR) survient dans 3 à 4 % des primo-infections génitales, surtout à HSV2 ; elle régresse spontanément en 2 à 3 jours. Cette méningite est différente de l'encéphalite herpétique.

Une radiculomyélite lombosacrée, régressive en 6 à 8 semaines, est possible au cours des proctites herpétiques.

Une rétention d'urine peut être secondaire à la douleur à uriner.

De façon exceptionnelle, les lésions génitales prennent un aspect papuleux, simulant les plaques muqueuses de la syphilis (herpès végétant de Fournier).

La dissémination hématogène chez l'adulte est exceptionnelle.

5.1.2. Récurrences herpétiques

Environ un tiers des sujets ayant fait une primo-infection herpétique génitale présenteront à distance des récurrences. Celles-ci se produisent en général aux mêmes endroits, ou à des endroits adjacents ; elles peuvent aussi toucher des zones différentes. Les récidives sont fréquemment précédées de prodromes, à type de paresthésies, brûlures ou douleurs, quelques heures à 1 à 2

jours avant l'apparition des vésicules. L'intervalle moyen entre la primo-infection et la première récidive est de l'ordre de 4 mois. Les déterminismes qui sont associés aux récurrences sont mal connus. L'intensité, ainsi que la fréquence des récidives, varient de façon importante, d'un malade à l'autre et, chez un même individu, d'une période à l'autre. Les hommes récidiveraient cliniquement plus volontiers que les femmes. L'HSV2 récidiverait plus fréquemment que l'HSV1. Par rapport à la primo-infection, les récidives s'accompagnent d'un plus petit nombre de lésions (sept environ) ; la durée des symptômes (5 jours environ), celle de l'excrétion virale (5–10 jours environ) et celle de la cicatrisation (7–10 jours) sont plus courtes. Il n'existe une adénopathie inguinale douloureuse que dans 10 % des cas. La récidive est déclenchée par des facteurs, souvent précis pour chaque malade : règles, exposition solaire, coïts répétés, stress émotionnel, certaines maladies infectieuses, état d'immunosuppression, etc. Les patients sont capables de reconnaître la phase prodromique avec de plus en plus d'acuité au fil des poussées.
Le rythme des récurrences herpétiques est extrêmement variable non seulement d'un patient à un autre, mais également chez un même patient, d'une période à l'autre de son existence. Le nombre de récurrences est plus important pendant l'année qui suit la primo-infection herpétique génitale qu'au-delà.

5.2. Formes cliniques chez l'immunodéprimé

La primo-infection herpétique est exceptionnelle, et l'herpès génital se manifeste surtout par des récurrences qui sont d'autant plus fréquentes que l'immunosuppression est importante. Les manifestations graves de l'herpès génital surviennent principalement lorsque le taux de CD4 est inférieur à 100/mm^3 ; elles réalisent des ulcérations multiples, confluentes, parfois nécrotiques *(figure 2.9, voir atlas couleurs page 203)*. La chronicité des manifestations définit le caractère opportuniste de l'infection herpétique.
L'existence d'une relation causale entre l'existence d'un herpès génital et l'augmentation du risque de transmission du VIH est supportée par la présence d'une part d'une brèche muqueuse, véritable solution de continuité avec la possibilité de passage direct du virus, chez l'homme réceptif et, d'autre part, par l'augmentation du portage génital du VIH chez les malades (hommes et femmes) ayant une ulcération génitale.
Chez les individus infectés par le VIH, il existe une perte du contrôle de la réplication virale par les lymphocytes T cytotoxiques qui jouent un rôle primordial dans la destruction des cellules infectées, dans l'établissement de la phase de latence et dans le contrôle des récurrences herpétiques.

5.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des lésions vésiculo-ulcératives est difficile lorsque les lésions se sont rompues ou que les ulcérations sont recouvertes d'une croûte : il comprend les autres infections génitales ulcératives, comme la syphilis et le chancre mou, l'impétigo bactérien et la maladie de Behçet.
Une cervicite herpétique peut s'accompagner d'un écoulement mucopurulent, mimant une gonorrhée ou une chlamydiase. La pharyngo-amygdalite à HSV peut être confondue avec une angine à streptocoque, ou à virus d'Epstein-Barr

(mononucléose infectieuse). Le diagnostic différentiel entre une balanite herpétique et une toxidermie est parfois difficile.

6. Herpès génital et qualité de vie

La mesure de la qualité de vie bénéficie d'un intérêt croissant en clinique. La satisfaction et le confort des malades sont devenus des facteurs essentiels à considérer, prenant en compte la diversité des dimensions sociales, culturelles, émotionnelles, voire spirituelles de la vie. L'herpès génital a un retentissement sur la qualité de vie.
L'impact de l'herpès génital peut être évalué à l'aide de deux questionnaires :
– le *quality of life of herpes*, qui évalue l'impact global de l'herpès. Ce questionnaire comprend 20 questions à quatre modalités de réponse et un score global. Cet instrument de mesure a permis de mettre en évidence un impact psychologique négatif de l'herpès génital chez les personnes qui en souffrent (impression de vie gachée, peur de rejet par l'entourage, changement dans la vie sexuelle, etc.) ;
– le *medical outcome short form 36 item health survey (SF36)*, qui comprend 11 questions et 36 items pour distinguer huit dimensions de la qualité de vie : activité physique, vie et relation avec les autres, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, limitations secondaires à l'état de santé physique et psychique et évolution perçue de la santé. Un score permet d'évaluer chacune des dimensions de la qualité de vie.
La qualité de vie d'une population de 150 individus souffrant d'herpès génital a été comparée à celle d'une population témoin à l'aide du SF36. Il existait une diminution significative de trois scores moyens, en particulier celui évaluant les conséquences psychologiques (76,01 versus 85,35 chez les témoins), la santé psychique (60,75 versus 67,03) et le retentissement social (78,63 versus 83,52). Les autres scores ne mettaient pas en évidence de différences significatives.

7. Herpès génital et grossesse

L'infection à HSV au cours de la grossesse constitue un problème préoccupant du fait des risques importants pour le fœtus (fausses couches spontanées, encéphalite, retard de croissance intra-utérin avec malformations fœtales, infection généralisée) et pour la future mère (primo-infection disséminée). L'incidence de l'herpès néonatal est difficile à évaluer, et varie entre 1/1 800 (États-Unis, Seattle) à 1/60 000 (Grande-Bretagne). Sa fréquence en France est estimée à environ 3 pour 100 000 (soit environ 20 cas par an). L'infection néonatale est due à HSV2 dans environ deux tiers des cas. La gravité de l'herpès néonatal impose des mesures préventives pendant la grossesse et l'accouchement.

7.1. Modalités de transmission

La contamination du nouveau-né a lieu le plus souvent lors de l'accouchement (deux tiers des cas). Toutefois, il y a parfois des contaminations dans les

premiers jours de la vie par un membre de la famille ou du personnel de maternité souffrant d'herpès labial.
L'herpès néonatal se manifeste entre le 5e et le 7e jour de vie chez des enfants volontiers nés prématurément. On distingue trois formes cliniques :
– disséminées avec des lésions viscérales profuses (hépatiques, pulmonaires, digestives) ;
– neurologique avec méningo-encéphalite ;
– cutanéomuqueuse.
Le pronostic est mauvais. La maladie est mortelle dans 50 % des cas, et entraîne des séquelles neurologiques chez la moitié des survivants.
Le diagnostic est confirmé par des prélèvements avec culture au niveau des lésions cutanées, du rhinopharynx et de l'oropharynx, de l'œil, du sang, des selles, des urines, du LCR. La ponction lombaire n'est indiquée qu'en cas de signes neurologiques car, en cas de virémie, elle peut constituer un risque supplémentaire de diffusion.

7.2. Femmes enceintes à risque

Les femmes enceintes à risque sont celles qui excrètent de *l'Herpes virus simplex* de manière symptomatique ou non au moment de l'accouchement *(tableau 2.4)*.
Au cours d'un premier épisode d'herpès génital, le risque de transmission est majeur. Ce risque est maximal en cas de survenue dans le mois précédant le terme (50 % de transmission en cas d'épisode symptomatique et 33 % en cas d'épisode asymptomatique). En effet, le risque de contamination est proportionnel à la quantité de virus excrétée au sein des sécrétions cervicovaginales. Il convient de souligner que, dans près de deux tiers des cas, une excrétion asymptomatique chez la mère est responsable de l'herpès du nouveau-né. Le risque de séroconversion pendant la grossesse chez des femmes séronégatives, sans antécédent d'herpès génital, est estimé à 1 femme pour 1 000.
Au cours d'une récurrence clinique, le risque de transmission est de 40 %. En cas de récurrence asymptomatique, ce risque n'est plus que de 0,04 %. Les femmes aux antécédents d'herpès génital constituent 5 % de la population générale. Il existe dans 25 % des cas un risque de réactivation pendant la grossesse, et dans 11 à 14 % des cas un risque au moment de l'accouchement. Ce risque est d'autant plus important que la primo-infection a eu lieu au cours de la grossesse (36 % de lésions au moment de l'accouchement) et que la fréquence des récurrences est grande en dehors de la grossesse (risque de 25 % si plus de six récurrences par an et de 10 % si moins de six récurrences).

7.3. Dépistage des femmes enceintes à risque

Le dépistage sérologique chez la femme enceinte est encore discuté. Il présente un intérêt théorique en cas de négativité pour le HSV2 afin de pouvoir préconiser des mesures préventives d'une primo-infection en cours de grossesse ; en cas de séropositivité pour le HSV2, le praticien peut être alerté sur une possibilité de poussée herpétique en per-partum.

Tableau 2.4. Propositions de conduite à tenir pour la prévention de l'herpès néonatal*.

Mères	Fréquence chez les mères d'enfants infectés	Risque d'herpès néonatal	Conduite à tenir
Primo-infection en prépartum (mois précédent)	Rare	++++ (50 %)	Césarienne Aciclovir (mère + enfant)
Récurrence en prépartum (semaine précédente)	+	++ (< 1 %)	Césarienne (en discussion) Pas d'aciclovir, sauf gravité
Antécédents connus d'herpès génital chez la mère ou le conjoint	++	+ (1/1 000)	– Préservatif durant la grossesse – Faire des prélèvements virologiques pour isolement de HSV pendant le travail – Puis, désinfection vulvovaginale par la Bétadine® – Et accouchement atraumatique par voie basse
Pas d'herpès génital connu**	+++ (2/3 des cas)	± (1/10 000)	Prévention générale des MST pendant la grossesse Désinfection vulvovaginale lors du travail

*D'après la Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, tenue le 3 novembre 1993 à Grenoble, sur le thème « MST chez la femme, la mère, la mineure » (Médecine et Maladies Infectieuses 1994 ; 24 : 477-84) ; adapté au cours de la Conférence de consensus sur la prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez l'immunocompétent, manifestations oculaires exclues. Boulogne ; 7 novembre 2001.
**0,1 à 1 % des femmes enceintes tout-venant présentent une excrétion génitale asymptomatique de HSV : la majorité des cas d'herpès néonatal (les deux tiers) échappent donc à toute prévention.

Sur le plan pratique, l'accouchement aura lieu par césarienne avec prélèvement virologique chez la mère en cas de lésion évolutive au moment du travail. En cas de primo-infection survenant pendant la grossesse, le traitement suppressif par aciclovir a été proposé à partir de la 36e semaine d'aménorrhée afin de réduire le risque d'excrétion virale au moment de l'accouchement.

8. Diagnostic microbiologique

Le diagnostic biologique des infections dues aux virus du groupe *Herpes* est resté longtemps au second plan, étant donné le caractère aisé du diagnostic

clinique dans la majorité des cas. Le *monitoring* plus précis des infections périnatales d'une part, et l'avènement du sida d'autre part, ont contribué au développement de méthodes diagnostiques plus fiables pour détecter la survenue d'une infection aiguë ou d'une récurrence. Dans la plupart des formes symptomatiques, l'examen clinique est suffisant pour porter le diagnostic d'herpès génital, car l'aspect des lésions est sémiologiquement évocateur. Dans les formes paucisymptomatiques ou asymptomatiques, le diagnostic est porté par les examens de laboratoire. Schématiquement, le diagnostic des infections herpétiques est soit direct, soit indirect.

8.1. Diagnostic direct

8.1.1. Cytodiagnostic de Tzanck

Le prélèvement sera réalisé par grattage des lésions avec une curette ou une spatule d'Ayres, afin de ramener des cellules infectées. Le prélèvement est étalé sur plusieurs lames de microscope, puis il est fixé à l'alcool ou à l'éther. Le frottis est alors coloré par la méthode de Giemsa (prélèvements cutanés) ou de Papanicolaou (prélèvements génitaux). Dans l'herpès génital florissant, le diagnostic est confirmé par la découverte de cellules syncitiales géantes, contenant des inclusions cytoplasmiques acidophiles qui correspondent à l'accumulation de matériel viral, ainsi que des amas nucléaires basophiles. Cette technique donne une réponse rapide (une heure) permettant une orientation diagnostique, toutefois elle manque de sensibilité.

8.1.2. Détection d'antigènes viraux

Une lame de verre préparée comme pour le cytodiagnostic de Tzanck servira à l'immunofluorescence, en utilisant un immun-sérum spécifique de groupe *Herpes* ou de type (HSV1 ou HSV2), marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine. Cette technique est rapide et très sensible. Mentionnons que la recherche d'antigène d'HSV par technique Elisa dans les sécrétions génitales est possible.

8.1.3. Isolement viral en culture cellulaire

Le diagnostic virologique direct repose sur la culture virale d'une part, et sur la détection du génome viral par des techniques de biologie moléculaire d'autre part.

L'isolement viral en culture cellulaire nécessite que le transport des prélèvements (produit d'écouvillonnage, ponction d'une vésicule à la seringue) au laboratoire soit effectué rapidement, au mieux en milieu de transport virologique, car le virus herpétique est fragile.

La culture virale peut être classique : le virus est identifié par son effet cytopathogène pathognomonique sur un système de culture cellulaire donné. Ainsi, l'infection à *Herpes simplex* donne, en 24 à 36 heures, un effet cytopathogène caractéristique, dit « en grappe de raisin », sur fibroblastes humains embryonnaires ou sur cellules de reins de singes Vero *(figure 2.10)*. Lorsque le virus est identifié sur son effet cytopathogène, il est ensuite typé par immunofluorescence.

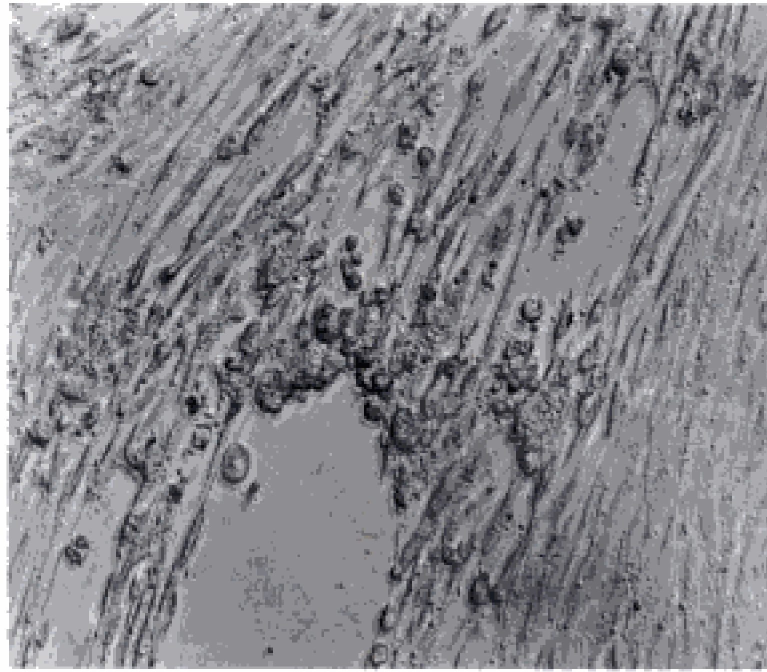


Figure 2.10. HSV en culture cellulaire : effet cytopathogène en « grappe de raisin ».

La culture virale peut être rapide : en 24 à 48 heures, des protéines très précoces ou précoces du cycle de réplication virale sont détectées sur la nappe cellulaire, en utilisant un anticorps monoclonal ; la technique rapide est cependant peu utilisée pour le virus herpétique, qui pousse rapidement.
L'isolement viral en culture cellulaire est l'examen de choix pour mettre en évidence une excrétion génitale asymptomatique de virus herpétique.

8.1.4. Détection/quantification du génome viral par amplification génique

L'ADN génomique du HSV peut être détecté par amplification génique (PCR) selon différentes procédures : PCR par compétition amplifiant un fragment du gène gB du HSV2, PCR en temps réel amplifiant un fragment du gène gB commun aux HSV1 et HSV2 ; PCR amplifiant un fragment du gène de l'ADN polymérase commun aux HSV1 et HSV2, avec hybridation par *DNA enzyme immunoassay*, permettant une évaluation semi-quantitative de la charge virale. La PCR est réalisée à partir du produit d'extraction d'un fluide corporel (sécrétions génitales), de vésicule, voire de croûte ou de biopsie. Une extraction des acides nucléiques par la silice limite en général l'action des inhibiteurs de PCR contenus dans les fluides corporels. Si la recherche de l'ADN du HSV par PCR dans le LCR constitue la procédure diagnostique de choix de la méningo-encéphalite herpétique, la place de ces techniques moléculaires dans l'herpès génital est moins bien définie. Les techniques moléculaires sont qualitatives, semi-quantitatives ou quantitatives. Elles peuvent aussi être utilisées dans des protocoles de recherche pour quantifier l'excrétion génitale en HSV, qu'elle soit symptomatique ou non.

8.2. Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect repose sur la sérologie. La détection ou le titrage des anticorps antiherpès, d'isotype IgG et IgM, parfois IgA, par immunofluorescence ou par Elisa (plus sensible) permet de confirmer le diagnostic de primo-infection (séroconversion mise en évidence sur deux sérums prélevés à 2-3 semaines d'intervalle, avec au mieux présence d'IgM spécifiques) ou d'infection passée (sérologie cicatricielle), situation très fréquente puisque 80 % à 90 % de la population possèdent des anticorps antiherpétiques. La sérologie n'est pas utilisable pour le diagnostic de récurrence : la séro-ascension du titre des anticorps spécifiques et l'apparition des IgM sont très aléatoires, d'autant plus qu'il existe des réactions faussement positives. La détection des IgM dirigées contre la glycoprotéine d'enveloppe (gG) du HSV2 permettrait d'affirmer une primo-infection, ces anticorps n'étant plus détectés lors des récurrences.
Les trousses Elisa disponibles dans le commerce sont le plus souvent non spécifiques de type viral, ne permettant pas de différencier les anticorps anti-HSV1 et HSV2. Les tests Elisa spécifiques de type sont d'apparition récente. Ils utilisent des épitopes présents sur les glycoprotéines d'enveloppe gG spécifiques de type (gpG-1 et gpG-2). Les tests spécifiques de type 2 sont intéressants pour réaliser des études épidémiologiques. Ces tests devraient aider les praticiens à identifier dans le futur les femmes enceintes à risque d'herpès néonatal au cours de leur grossesse, en particulier les femmes à risque séronégatives pour le HSV2 ayant un partenaire séropositif pour ce virus.

8.3. Situations diagnostiques

8.3.1. Herpès génital en dehors de la grossesse

Le diagnostic utilise la culture ou la recherche d'antigènes. Il est souhaitable de prouver l'infection herpétique une fois par culture ou détection d'antigènes viraux, en particulier chez la femme en âge de procréer. La sérologie n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'un herpès génital en dehors de la grossesse. La sérologie spécifique de type n'a d'utilité que dans le cadre d'études épidémiologiques ou encore pour connaître le statut sérologique du partenaire afin d'adapter les conseils de prévention.

8.3.2. Herpès chez la femme enceinte

Des antécédents de lésions génitales évocatrices d'herpès doivent être systématiquement recherchés chez la femme et son partenaire. Une sérologie systématique chez la femme enceinte et son conjoint, pour dépister les couples sérodiscordants (femme séronégative et homme séropositif) peut être utile. Les signes cliniques chez la femme enceinte n'ont pas de particularité, ils doivent être cherchés de façon attentive, en particulier dans le dernier mois de grossesse. Lors des poussées, il est impératif de prouver l'herpès génital par des examens virologiques directs, à tout moment de la grossesse si l'infection n'a jamais été démontrée par un examen virologique antérieur ; au cours du dernier mois de grossesse.
Au cours de la grossesse, le diagnostic virologique repose sur la culture et/ou la détection d'antigènes. La place de la PCR n'a pas encore été évaluée.

À l'entrée en travail, il est indispensable devant des lésions suspectes d'herpès génital d'obtenir un diagnostic virologique direct rapide par détection d'antigènes, qui sera confirmé par culture. Chez les femmes ayant des antécédents d'herpès génital avant ou pendant la grossesse, un prélèvement systématique pour culture au niveau de l'endocol est conseillé.

9. Herpès génital : cofacteur possible de transmission sexuelle du VIH

L'infection à HSV pourrait être un cofacteur de transmission du VIH. Cette assertion, aux conséquences majeures pour la dynamique de l'épidémie de sida dans les pays en développement, repose actuellement sur deux des trois critères requis pour prouver qu'une MST est un cofacteur de transmission du VIH. Le premier critère, épidémiologique, repose sur des études d'incidence ou de prévalence montrant que les malades porteurs d'une ulcération génitale à HSV2 ou séropositifs pour le HSV2 présentent un facteur de risque indépendant d'être infectés par le VIH. Le second critère, de plausibilité biologique, repose sur la mise en évidence, voire la démonstration d'interactions bidirectionnelles in vitro et in vivo entre le HSV2 et le VIH. Le troisième critère, d'ordre interventionnel, n'est pas encore étayé à ce jour.

9.1. Critère épidémiologique

Parmi ces trois critères, seules les données épidémiologiques montrant une forte association entre le HSV et le VIH sont incontestables (bien que des facteurs de confusion liés à l'activité sexuelle, par essence difficiles à prendre en compte, puissent toujours exister). À Mombasa au Kenya, 90 % des 324 prostituées séropositives incluses étaient séropositives pour le HSV2, et 17 % d'entre elles excrétaient de façon asymptomatique de l'ADN du HSV2, détecté par PCR qualitative sur le produit de jetage d'un écouvillon cervical. Dans une étude réalisée dans un centre de consultation MST à Bangui, en République centrafricaine, 91 % des 79 femmes séropositives pour le VIH incluses étaient aussi séropositives pour le HSV2, contre seulement 78 % (p = 0,02) des malades séronégatives pour le VIH. Par ailleurs, parmi les femmes infectées par le HSV2, les femmes séropositives pour le VIH excrétaient significativement plus d'ADN du HSV2, détecté par PCR qualitative sur le produit de jetage d'un écouvillon cervical, que les femmes séronégatives pour le VIH (43 % contre 22 %, p = 0,03) *(figure 2.11)*. Dans les pays africains, le HSV2 est isolé beaucoup plus fréquemment dans les ulcérations génitales chez les sujets VIH+ que chez les sujets VIH– *(figure 2.12)*. Des études prospectives de séroconversion en anticorps contre le VIH ont aussi démontré que la présence d'anticorps contre le HSV2 ou l'acquisition du HSV2 étaient des facteurs de risque majeur d'acquisition du VIH chez les hommes tant en Thaïlande qu'en Tanzanie, avec des odd ratios de 6 et 16, respectivement. Il a été estimé que la fraction d'infection à VIH attribuable au HSV2 dans plusieurs populations d'Afrique de l'Est et australe pourrait varier de 50 à 75 % chez les hommes, et aux alentours de 20 à 25 % chez les femmes.

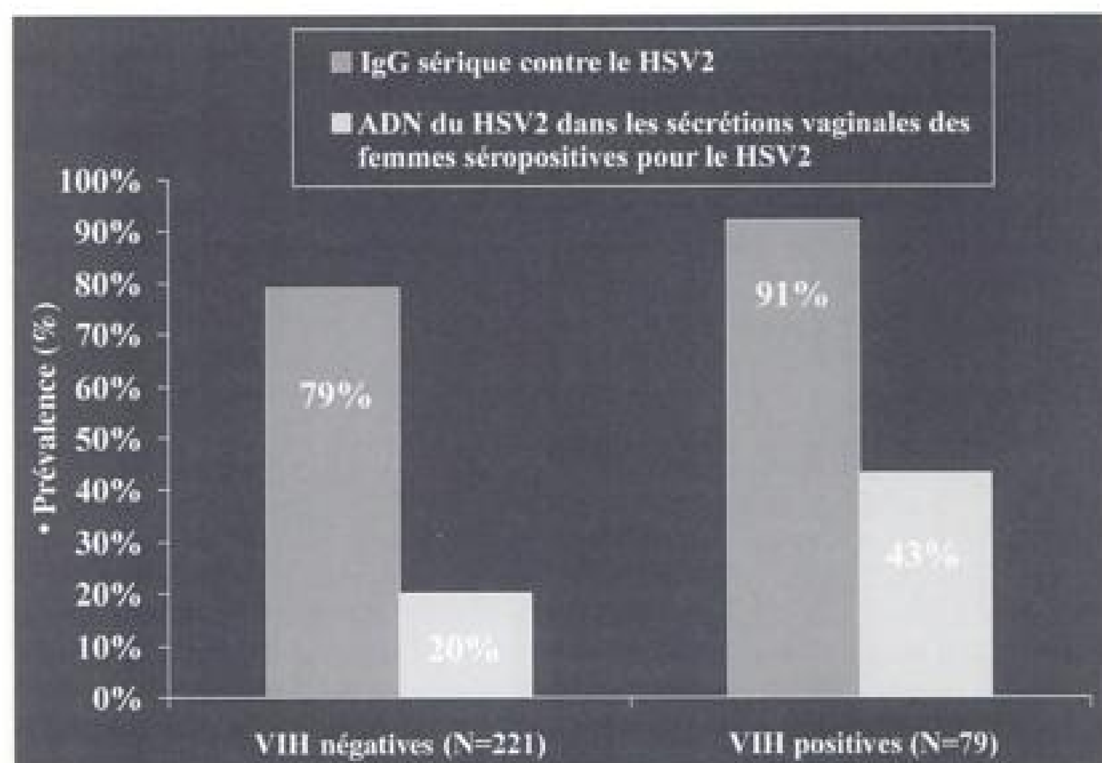


Figure 2.11. Prévalence des taux d'anticorps sériques en HSV2, et du portage génital de l'HSV2, en fonction du statut VIH. (D'après : Mpobi-Kéou FX, Grésenguet G, Mayaud P, et al. Interactions between *Herpes simplex virus* type 2 and HIV1 infection in African women : opportunities for intervention. J Infect Dis 2000 ; 82 : 1090-96.)

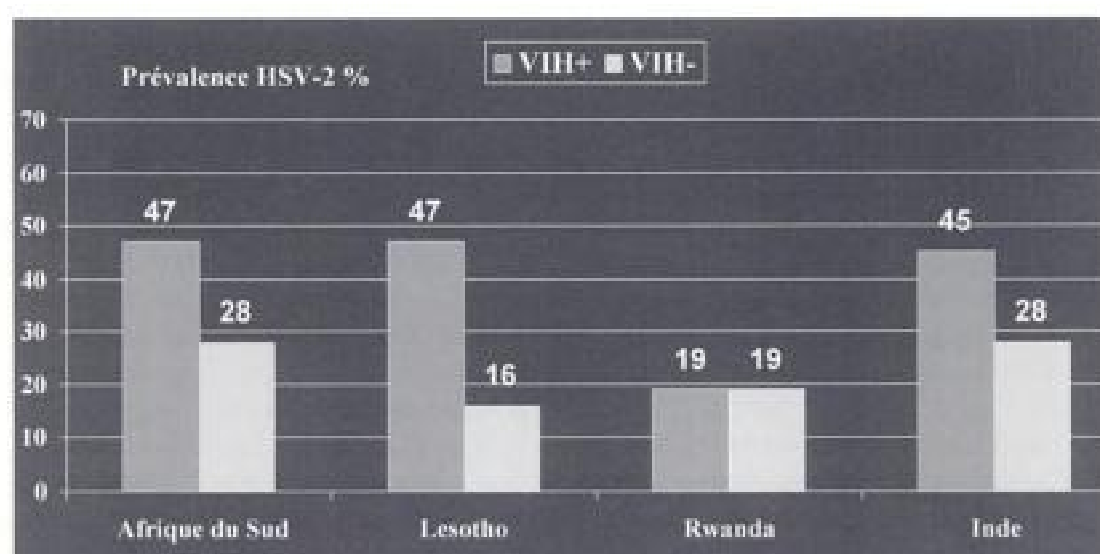


Figure 2.12. Prévalence d'isolement du HSV2 parmi les patients avec ulcérations génitales en fonction de leur statut VIH.

9.2. Critères de plausibilité biologique

Les études de plausibilité biologique suggérant des interactions entre le HSV2 et le VIH sont encore peu nombreuses. L'infection à HSV est un cofacteur majorant d'une part la susceptibilité d'un individu séronégatif exposé au VIH et, d'autre part, l'infectiosité d'un individu infecté par le VIH. D'une façon générale, la plausibilité biologique d'une relation causale entre une ulcération génitale et l'augmentation de la transmission du VIH est supportée par la présence d'une brèche muqueuse – véritable solution de continuité avec possibilité de passage direct du virus – chez le partenaire exposé, et par l'augmentation du portage génital en VIH chez les individus séropositifs pour le VIH ayant une ulcération génitale. Chez les partenaires non infectés par le VIH, une ulcération génitale secondaire à une infection à HSV est capable d'accroître la sensibilité au VIH par rupture de l'intégrité de la barrière muqueuse, recrutement et activation des cellules cibles pour le VIH. Chez les partenaires infectés par le VIH, une ulcération génitale pourrait augmenter l'infectiosité en VIH des sécrétions génitales. En effet, de l'ADN proviral du VIH peut être détecté dans l'exsudat d'ulcérations génitales. L'ARN du VIH1 est presque systématiquement détecté par PCR dans les ulcérations génitales herpétiques chez des hommes séropositifs pour le VIH et, de plus, le traitement antiviral et la cicatrisation des ulcérations génitales s'accompagnent d'une diminution du portage génital en ARN du VIH. Par ailleurs, l'infection à VIH majore la fréquence et l'expression clinique (intensité et durée) des récurrences herpétiques génitales. Ainsi, l'herpès cutanéomuqueux extensif ou chronique touche 15 à 30 % des patients infectés par le VIH. Aux stades avancés de la maladie à VIH, les ulcérations peuvent être multiples, confluentes, parfois nécrotiques. Les lymphocytes T cytotoxiques antiherpès, capables de détruire une cellule infectée, jouent normalement un rôle prépondérant dans l'installation de la phase de latence et dans le contrôle des réactivations herpétiques. Les personnes infectées par le VIH ayant des récurrences fréquentes et symptomatiques ont une perte du contrôle de la réplication virale par les lymphocytes T cytotoxiques. Les conséquences de l'infection par le VIH et de l'immunodépression sur le portage génital asymptomatique en HSV sont encore peu documentées. Enfin, in vitro, des interactions bidirectionnelles et synergiques ont été décrites entre le virus herpès simplex et le VIH *(figure 2.13)*. De nombreuses protéines d'expression herpétique, produits des gènes précoces β, sont capables in vitro de transactiver la réplication du VIH en interagissant avec la région régulatrice LTR (*long terminal repeat*). Une étude récente a montré que le HSV pourrait influencer la réplication du VIH au sein même du tractus génital ; dans cette étude, transversale, une sous-population de femmes africaines co-infectées par le VIH1 et le HSV2, cliniquement asymptomatiques, montrait une association entre les portages génitaux en HSV (ADN) et en VIH (ARN), mais pas en ADN proviral, évalués par des méthodes moléculaires quantitatives *(figure 2.14)*. Cette étude, bien que contributive, ne démontre cependant pas formellement un lien de causalité in vivo entre la réplication génitale en HSV2, symptomatique ou non, et la réplication génitale en VIH chez les personnes co-infectées par le VIH et le HSV.

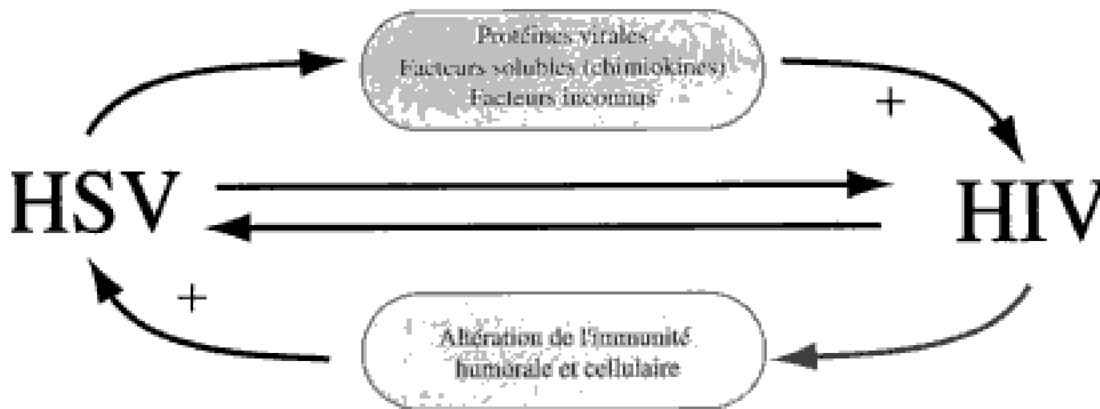
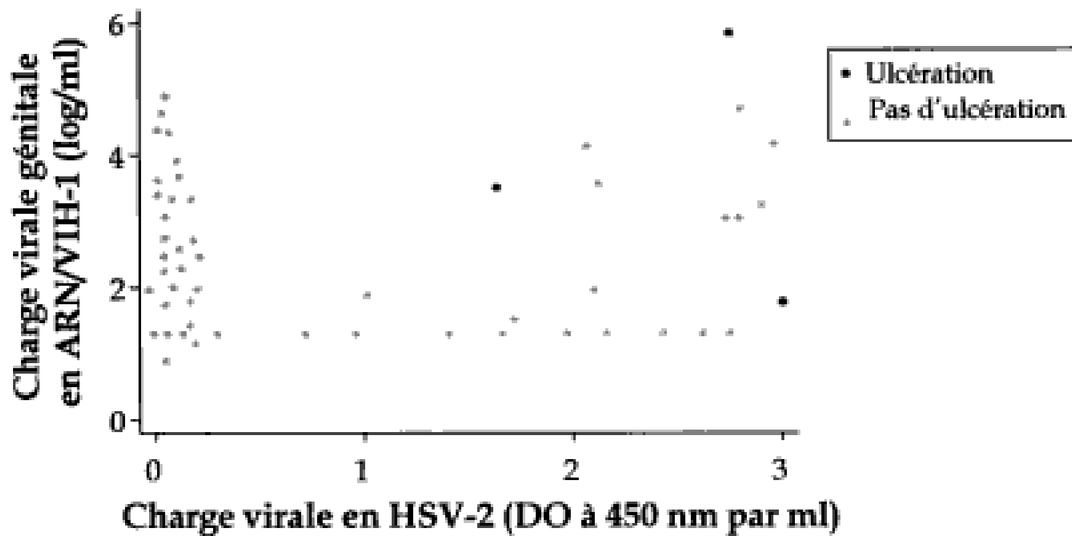


Figure 2.13. Interactions entre le HSV et le VIH : hypothèses.



r = –0,13 (P = 0,34) pour l'ensemble des femmes
r = 0,47 (P = 0,02) pour les femmes excrétant du HSV-2

Figure 2.14. Distribution de la charge virale génitale en VIH1 (ARN) et de la charge virale génitale en HSV2 (ADN) chez 53 femmes séropositives pour le VIH1 et le HSV2. (D'après : Mpobi-Kéou FX, et al., J Infect Dis 2000 ; 182 : 1090-6.)

9.3. Critères interventionnels

Les critères biologiques et interventionnels doivent être encore consolidés ou validés afin de pouvoir affirmer que l'infection par le HSV est un cofacteur de transmission du VIH. L'existence d'interactions bidirectionnelles, éventuellement synergiques, entre les MST et l'infection par le VIH, et le fait que l'infection par le VIH est elle-même une MST, ont des conséquences directes en matière de santé publique. Les récents succès obtenus par les stratégies de prévention interventionnelle, en Afrique comme en Thaïlande, qui intègrent des actions en vue de modifier les comportements et les pratiques à risque, ainsi

que le dépistage et le traitement des MST, démontrent a posteriori l'importance de la synergie entre les MST et l'infection à VIH, en particulier dans les pays en développement. En zone rurale de Tanzanie, une étude d'intervention randomisée a confirmé que l'apport du traitement des MST par l'approche syndromique dans les centres de santé de la région de Mwanza permettait d'obtenir une diminution importante, d'environ 40 %, de l'incidence de l'infection par le VIH. Cependant, la chimiothérapie contre les MST bactériennes administrée de façon systématique à l'ensemble de la population adulte du district de Rakai en Ouganda n'a pas été suivie par une diminution significative de l'incidence de l'infection à VIH. L'existence de certains cofacteurs de transmission insensibles au traitement antimicrobien, comme l'herpès génital, peut – entre autres raisons – expliquer cette observation a priori paradoxale. Il n'y a, à ce jour, pas eu d'étude d'intervention spécifique sur l'herpès génital.

Les prévalences élevées des infections à VIH1 et à HSV2 en Afrique au sud du Sahara, la fréquence élevée du portage génital asymptomatique en HSV2 et l'hypothèse d'interactions synergiques entre les deux infections virales devraient inciter à concevoir des recherches focalisées sur l'herpès génital et le contrôle de la transmission sexuelle du VIH, dans les régions de forte endémie pour le HSV2 et pour le VIH. En l'absence de vaccin contre le HSV, il paraît désormais important d'évaluer si le traitement antiherpétique des ulcérations génitales, en complément du traitement antibiotique classique, ou si la chimioprophylaxie de l'excrétion herpétique chez les individus co-infectés par le VIH1 et par le HSV2, sont susceptibles de faire diminuer l'incidence de l'infection à VIH chez les individus exposés, et donc pourraient avoir un impact en termes de santé publique. Des études d'intervention longitudinales permettraient également de mieux connaître, dans les pays en développement, l'histoire naturelle de la maladie herpétique génitale et de ses interactions avec l'infection à VIH *(tableau 2.5)*.

10. Traitement de l'herpès génital

Les malades souffrant d'herpès génital doivent bénéficier d'un entretien au cours duquel sont prodigués des conseils et des informations sur la maladie herpétique. Cet entretien est l'occasion pour le malade de partager ses problèmes afin de permettre au médecin de l'aider à mieux supporter les répercussions psychologiques de l'herpès génital. La notion d'excrétion

Tableau 2.5. Prévention de la transmission ou de l'acquisition du VIH par le traitement de l'herpès génital (hypothèse).

Sujets	Intérêt du traitement antiherpétique
HSV+/VIH+	Prévient la transmission du VIH en diminuant l'excrétion et en réduisant le taux de séroconversion chez les partenaires exposés séronégatifs pour le VIH
HSV+/VIH–	Réduit le risque d'acquisition du VIH chez le sujet exposé

asymptomatique a complètement remis en question les stratégies de conseils et de prévention délivrés au cours de l'herpès génital. En effet, l'herpès génital ne doit plus être considéré comme une affection intermittente susceptible d'être transmise au cours de rapports sexuels uniquement en cas de poussée, mais comme une infection persistante où il existe un risque de transmission pendant les phases cliniquement asymptomatiques. L'entretien doit ainsi être l'occasion d'expliquer clairement le phénomène d'excrétion virale asymptomatique.

10.1. Molécules disponibles

Le cycle de réplication des HSV comprend deux phases encadrant la réplication de l'ADN viral : une phase précoce au cours de laquelle sont synthétisées des protéines enzymatiques et régulatrices et une phase tardive au cours de laquelle sont synthétisées des protéines structurales. Deux enzymes d'expression virale sont particulièrement impliquées comme cible de la chimiothérapie contre les herpès : l'ADN polymérase qui assure l'élongation des chaînes d'ADN viral et qui est la cible des analogues de nucléosides et des pyrophosphates, et la thymidine kinase qui contrôle la phosphorylation des analogues de nucléosides dans des cellules infectées par HSV.

10.1.1. Aciclovir et valaciclovir

L'aciclovir (Zovirax®) est un analogue structural de la guanosine, pour lequel le pentose est remplacé par une chaîne acyclique. Le valaciclovir (Zelitrex®), le L-valine ester d'aciclovir, est converti rapidement et totalement en aciclovir. L'aciclovir est un promédicament actif sous forme triphosphorylée. La première phosphorylation est effectuée par la thymidine kinase virale présente uniquement dans les cellules infectées par le HSV, ce qui explique pourquoi l'aciclovir inhibe sélectivement la multiplication virale avec une très faible toxicité pour les cellules hôtes. L'aciclovir inhibe l'ADN polymérase des herpèsvirus par effet terminateur de chaîne : la chaîne acyclique de l'aciclovir étant dépourvue de groupement hydroxyle, l'aciclovir entraîne un arrêt complet de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. L'aciclovir inhibe également l'ADN polymérase cellulaire, mais à des concentrations mille fois plus élevées. La biodisponibilité de l'aciclovir par voie orale est modérée (10 %), ce qui nécessite cinq prises quotidiennes. Le valaciclovir a une disponibilité de 50 %, permettant un traitement en deux prises par jour pour les infections à HSV. L'aciclovir est la molécule de référence pour le traitement des infections à HSV. Plus de 20 millions de personnes dans plus de 100 pays souffrant d'herpès génital ont bénéficié de ce traitement bien toléré qui a prouvé son efficacité. Le valaciclovir a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement préventif et curatif de l'herpès génital en 1998.

10.1.2. Famciclovir

Le famciclovir (Oravir®) est le 6-diacéthylester du penciclovir. La molécule n'est plus commercialisée en France actuellement.

10.2. Traitement curatif des épisodes d'herpès génital

10.2.1. Traitement de la primo-infection et de l'infection initiale non primaire

La primo-infection est souvent extrêmement invalidante, qu'il s'agisse d'une vulvo-vaginite ou d'une balanoposthite.
Le traitement de choix repose actuellement sur l'administration de valaciclovir à la posologie de 1 g/j, soit 1 cp à 500 mg 2 fois/j pendant 10 jours selon l'AMM. L'aciclovir oral a fait la preuve de son efficacité sur la douleur, le délai de guérison et la durée du portage viral ; les doses de l'AMM sont de 200 mg 5 fois/j pendant 10 jours par voie orale, ou de 5 mg/kg 3 fois/j pendant 5 à 10 jours par voie intraveineuse.
Un essai international randomisé en double aveugle réalisé chez 643 patients souffrant de primo-infection a démontré que le traitement par valaciclovir avait la même tolérance et la même efficacité que celui par l'aciclovir, selon des critères cliniques (délai médian de cicatrisation, durée de l'épisode, durée et intensité de la douleur et des symptômes génitaux et urogénitaux, délai d'arrêt de formation de nouvelles lésions).
Des mesures symptomatiques complémentaires sont volontiers associées :
– prescription d'antalgiques ;
– soins locaux afin d'éviter la surinfection des lésions cutanéomuqueuses (bains d'antiseptiques deux à trois fois par jour) :
  • 1 à 2 bains de siège par jour, au Septivon Lavryl® dilué ou Hibitane® dilué à 0,05 % ;
  • bleu de Trypan (Parkipan®), 5-10 applications par jour, pendant les 6 premiers jours, ou tamponnement des lésions, 2 à 5 fois/j, par Hexomédine Solution®;
– drainage vésical en cas de rétention aiguë d'urine.

10.2.2. Traitement curatif des récurrences herpétiques

Le traitement de choix des récurrences herpétiques reposait jusqu'à présent sur l'administration la plus précoce possible, idéalement au stade des prodromes, d'aciclovir par voie orale à la posologie de 200 mg 5 fois/j pendant 5 jours. Les essais cliniques n'ont démontré qu'un intérêt limité du traitement per os, avec une diminution du délai de guérison de 1 à 2 jours, sans modification de la durée des douleurs.
Actuellement, le traitement des récurrences herpétiques repose sur l'administration de valaciclovir à la posologie de 1 g/j, soit deux comprimés à 500 mg en une prise pendant 5 jours. L'aciclovir, 200 mg 5 fois/j pendant 5 jours, peut être prescrit, mais le nombre de prises plus faible avec le valaciclovir peut faciliter le traitement.
Les résultats de trois essais thérapeutiques récents ont montré qu'un traitement précoce de l'herpès génital récurrent par le valaciclovir est plus efficace en termes clinique et virologique qu'un placebo. La durée de l'épisode comme le délai de cicatrisation sont en moyenne deux fois plus courts avec le valaciclovir (RR = 1,94 ; p < 0,0001). Les épisodes abortifs (lésions ne dépassant pas le stade de « rougeurs ») sont significativement plus fréquents avec le valaciclovir (31,3 % versus 21,2 %) ; la durée d'excrétion virale est presque trois fois

plus courte qu'avec le placebo (RR = 2,89 ; $p = 0,001$). Enfin, le valaciclovir soulage plus rapidement les douleurs que le placebo ($p = 0,001$). La tolérance du valaciclovir est comparable à celle observée avec l'aciclovir ou le placebo. Au total, les malades souffrant de récurrences gênantes ou présentant des risques de contagion doivent disposer sur prescription médicale d'aciclovir ou de valaciclovir de façon à commencer le traitement dès les premiers symptômes. Les traitements locaux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité clinique.

10.2.3. Traitement préventif des récurrences herpétiques

Classiquement, le traitement préventif des récurrences herpétiques reposant sur l'administration quotidienne d'aciclovir per os à la posologie de 400 mg 2 fois/j chez les patients souffrant de récurrences d'herpès génital très fréquentes (au moins six par an) réduit de 90 % leur fréquence. Maintenue 3 ans, la probabilité de n'avoir aucune rechute est estimée à 50 % durant la première année, à 33 % à 2 ans et à 25 % à 3 ans. La tolérance est bonne et aucun suivi biologique n'est nécessaire.
L'efficacité du valaciclovir dans la prévention des récurrences herpétiques chez les patients présentant au moins six récurrences par an a été évaluée au cours de deux larges essais internationaux. À la posologie d'un comprimé à 500 mg/j, le valaciclovir retarde très significativement le délai d'apparition de la première récurrence qui, de 20 jours sous placebo, devient supérieur à 112 jours (durée maximale de suivi dans l'essai). À 16 semaines, 69 % des patients sous valaciclovir étaient indemnes de toute récurrence contre 9,5 % pour les patients sous placebo.
Actuellement, le traitement préventif des infections génitales à virus herpès simplex chez le sujet immunocompétent présentant au moins six récurrences par an repose sur l'administration de valaciclovir à la posologie de 500 mg en une prise par jour pendant une durée de 6 à 12 mois. Comme l'effet de la chimioprophylaxie n'est que suspensif, la durée optimale du traitement ne peut être fixée définitivement, et une évaluation doit être effectuée tous les 6 à 12 mois.
Parmi les autres mesures, il est souhaitable d'informer le malade sur l'histoire naturelle de l'infection, d'évaluer les facteurs ou circonstances déclenchant(e)s, d'assurer si nécessaire une prise en charge psychologique, de préconiser l'utilisation du préservatif lors des poussées cliniques identifiées et, enfin, de prendre en charge, si nécessaire, la douleur.

10.3. Cas particulier : herpès cutanéomuqueux extensif dans l'infection à VIH

Dans ce cas de figure, le schéma thérapeutique proposé est le suivant :
– aciclovir : 15 $mg{\cdot}kg^{-1}{\cdot}j^{-1}$ en trois perfusions intraveineuses d'une heure minimum chacune, pendant 7 à 14 jours, avec ajustement des doses si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min ;
– puis, aciclovir per os : 5 comprimés/j en 5 prises, pendant deux semaines.
En cas de rechutes subintrantes, le traitement d'entretien repose sur l'administration de valaciclovir (500 mg/j en une prise).

En cas de résistance à l'aciclovir : foscarnet (Foscavir®) : 30 à 40 $mg \cdot kg^{-1} \cdot 8\ h^{-1}$, en perfusion.

10.4. Traitement de l'herpès génital en cours de grossesse

L'aciclovir et le valaciclovir ont été utilisés chez la femme enceinte. À ce jour, aucune embryo-fœtopathie n'a été signalée. Le traitement antiviral est actuellement recommandé pour des indications restreintes, lorsqu'un bénéfice est attendu pour le fœtus et/ou la mère.

10.4.1. Primo-infection ou infection initiale non primaire

Lorsque la primo-infection survient pendant le mois précédant l'accouchement, un traitement par aciclovir à la dose de 200 mg 5 fois/j per os est recommandé jusqu'à l'accouchement *(tableau 2.4)*. Lorsqu'elle survient avant le dernier mois, le traitement est le même que pour l'herpès génital en dehors de la grossesse (aciclovir 200 mg 5 fois/j pendant 10 jours per os). Chez ces patientes, une étude a démontré l'intérêt de l'aciclovir (400 mg 3 fois/j per os) à partir de 36 semaines d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement. Ce traitement diminue le nombre de récurrences au moment du travail et le nombre de césariennes. Les traitements locaux n'ont pas apporté la preuve de leur utilité clinique au cours de la grossesse.

La césarienne est indiquée en cas de lésions herpétiques pendant le travail. S'il n'existe pas de lésion herpétique pendant le travail, l'indication de la césarienne est discutée. Si la primo-infection ou infection initiale non primaire date de plus d'un mois, l'accouchement par voie basse est autorisé. Si la primo-infection ou infection initiale non primaire date de moins d'un mois et si elle a été traitée par l'aciclovir, la césarienne n'est pas indiquée. S'il n'y a pas eu de traitement antiviral, la césarienne est à discuter.

10.4.2. Récurrences

L'aciclovir est utilisé selon les mêmes modalités qu'en dehors de la grossesse. L'utilisation systématique de l'aciclovir pendant le dernier mois de la grossesse n'est pas recommandée pour la prévention d'une récurrence lors de l'accouchement.

Le risque de transmission est faible en cas de récurrences pendant la grossesse. La césarienne est recommandée en cas de lésions herpétiques au moment du travail. En revanche, l'accouchement par voie basse est possible si le début de la récurrence date de plus de 7 jours. Dans tous les autres cas, la décision de césarienne est à discuter. Notons qu'il n'y a pas d'intérêt à réaliser une césarienne, quelle que soit la situation clinique, si la rupture des membranes a eu lieu depuis plus de 6 heures.

10.5. Vaccination antiherpétique

Le développement de vaccins antiherpétiques suscite d'énormes espoirs. L'objectif des stratégies vaccinales est d'une part de prévenir toute primo-infection herpétique chez des sujets séronégatifs pour le HSV et, d'autre part, de

supprimer les récurrences chez des sujets infectés. Plusieurs vaccins sont actuellement en cours de développement, notamment ceux utilisant des antigènes viraux produits in vitro par génie génétique, et ceux consistant en une souche virale atténuée ou défective.
Une étude récente contrôlée en double aveugle contre placebo a mis en évidence l'intérêt d'une immunothérapie active chez des malades souffrant d'herpès génital récurrent. Après injection sous-cutanée d'un « vaccin » composé à partir de protéines recombinantes, de l'antigène gD de la membrane du HSV2, associée à un adjuvant, une diminution significative du nombre et de l'importance des récurrences herpétiques a pu être observée. De plus, il a été mis en évidence une élévation du taux des anticorps neutralisants, confirmant la stimulation de la réponse immunitaire humorale.
La deuxième approche vaccinale utilise une souche virale atténuée ou défective dont le génome a subi une délétion pour certains gènes indispensables à la réplication. Ces agents viraux vaccinaux peuvent stimuler à la fois la réponse immunitaire cellulaire et humorale. Une expérimentation animale a mis en évidence une diminution de 25 % du nombre de récurrences. Toutefois, l'utilisation de ces virus défectifs est limitée par la possibilité d'infection latente et par le risque de recombinaisons génétiques délétères au sein de la lignée cellulaire productrice ou de complémentation en *trans* avec un virus sauvage.
Une voie d'avenir en cours d'expérimentation est représentée par la thérapie génétique qui consiste à faire exprimer directement certains gènes viraux connus pour assurer une protection.

Soutien financier : Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS 12-12)

Pour en savoir plus

Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital *Herpes simplex virus* infection decreases in frequency over time. Ann Intern Med 1999 ; 131 : 14-20.

Corey L, Wald A. Genital herpes. In : Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al., Eds. Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed. New York : McGraw-Hill ; 1999.

Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to *Herpes simplex virus* type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. Br Med J 1994 ; 309 : 1325-9.

Del Mar Pujades Rodriguez M, Obasi A, Mosha F, et al. *Herpes simplex virus* type 2 infection increases HIV incidence : a prospective study in rural Tanzania. AIDS 2002 ; 16 : 451-62.

Flemming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al. *Herpes simplex virus* type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1105-11.

Malkin JE, Morand P, Malvy D, et al. Seroprevalence of HSV1 and HSV2 infection in the French general population. Sex Transm Infect 2002 ; 78 : 201-3.

Mbopi Keou FX, Gresenguet G, Mayaud P, et al. Interactions between Herpes simplex virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 infection in African women : opportunities for intervention. J Infect Dis 2000 ; 182 : 1090-6.

Obasi A, Mosha F, Quigley M, et al. Antibody to *Herpes simplex virus* type 2 as a marker of sexual risk behaviour in rural Tanzania. J Infect Dis 1999 ; 179 : 16-24.

O'Farrell N. Increasing prevalence of genital herpes in developing countries : implications for heterosexual HIV transmission and STI control programmes. Sex Transm Infect 1999 ; 75 : 377-84.

Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection : a placebo-controlled study of once daily therapy. International Valaciclovir HSV Study Group. Genitourin Med 1997 ; 73 : 105-9.

Schacker T, Ryncarz AJ, Goddard J, Diem K, Shaughnessy M, Corey L. Frequent recovery of HIV1 from genital *Herpes simplex virus* lesions in HIV1-infected men. JAMA 1998 ; 280 : 61-6.

Société Française de Dermatologie. Conférence de consensus sur la prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez l'immunocompétent, manifestations oculaires exclues. Boulogne, 7 novembre 2001.

Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valacyclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valacyclovir HSV Study Group. Arch Intern Med 1996 ; 156 : 1729-35.

Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes. N Engl J Med 1995 ; 333 : 770-5.

World Health Organization. *Herpes simplex virus* type 2. Programmatic and research priorities in developing countries. Report of a WHO/UNAIDS/LSHTM Workshop, London, 14-16 February 2001. World Health Organization and the Joint United Unions Programme on HIV/AIDS (2001).

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 3

Infections à cytomégalovirus

Michel Segondy

1. Historique

Ce virus doit son nom aux cellules géantes (cytomégalie) à inclusions observées en 1904 *(tableau 3.1)* dans les organes d'enfants morts-nés, cellules considérées à cette époque comme des protozaires. Ce n'est que dans les années 1920 qu'a été fait le rapprochement de ces grandes cellules à inclusions avec les cellules observées dans les lésions herpétiques ainsi qu'avec les cellules retrouvées dans les glandes salivaires de cobayes. Chez cet animal, la transmission de la maladie par des filtrats de glandes salivaires allait démontrer l'origine virale de la cytomégalie. Dans les années 1950, ces cellules à inclusions ont été observées dans les culots urinaires d'enfants vivants. Margareth Smith, en utilisant les nouvelles techniques de culture cellulaire, fut

Tableau 3.1. CMV : les principales étapes de sa découverte et de son implication en pathologie humaine.

Année	Auteurs	Observation rapportée
1904	Jesionek, Kiolemenoglou	Cellules géantes à inclusions dans les viscères d'enfants morts-nés
1920	Jackson	Mise en évidence de cellules géantes à inclusions dans les glandes salivaires de cobayes
1921	Goodpasture, Talbot	Terme « cytomégalie ». Rapprochement avec les cellules à inclusions des lésions cutanées herpétiques
1926	Col, Kuttner	Virus filtrable dans les glandes salivaires du cobaye
1952	Fetterman	Diagnostic de la maladie chez des enfants par identification des cellules à inclusions dans les urines
1954	Smith	Isolement du CMV murin en cultures cellulaires
1956	Smith Rowe et al.	Isolement du CMV humain en cultures cellulaires
1960	Weller et al.	Appellation « cytomégalovirus »
1964	Hill et al.	Rôle pathogène du CMV chez des transplantés traités par immunosuppresseurs
1965	Klemola et al.	Mise en cause du CMV dans des syndromes mononucléosiques sans anticorps hétérophiles
1966	Kääriäinen et al.	Mise en cause du CMV dans les syndromes mononucléosiques post-transfusionnels
1977	Chretien et al.	Mise en évidence d'une transmission sexuelle du CMV
1984	Quinnan et al.	Rôle pathogène du CMV dans le sida

la première à isoler un virus des glandes salivaires de la souris en 1954 ; en 1956, elle isolait le virus à partir de glandes salivaires d'enfants malades. Ce virus humain des glandes salivaires a été baptisé cytomégalovirus (CMV) par Weller en 1960.
Le rôle pathogène de ce virus, en dehors de l'infection congénitale, s'est révélé au cours des années 1960 par la démonstration de son rôle pathogène chez les sujets transplantés traités par des immunosuppresseurs ; sa responsabilité a été reconnue par la suite dans des syndromes mononucléosiques sans anticorps hétérophiles survenant spontanément ou après transfusion sanguine en dehors de tout contexte d'immunodépression. Le caractère sexuellement transmissible de cette infection a été reconnu en 1977. À partir des années 1980, le rôle d'agent pathogène opportuniste majeur de ce virus s'est révélé à grande échelle avec le développement pandémique du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) dû au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

2. Description du virus

2.1. Classification

Le CMV humain appartient à la famille des *Herpesviridae* qui sont des virus à ADN possédant une capside icosaédrique et une enveloppe. Il appartient à la sous-famille des *Betaherpesviridae* qui se caractérise par un cycle réplicatif long et une réplication in vitro limitée à un nombre très restreint de cellules permissives. Le genre *Cytomegalovirus* est le cinquième (*Human herpes virus 5*) des huit herpèsvirus humains identifiés à ce jour. Des homologues du virus humain sont retrouvés chez diverses espèces animales : primates, souris, rat, cobaye, porc, cheval, etc.

2.2. Structure

Le CMV présente la structure générale des *Herpesviridae* : le génome à ADN est pelotonné à l'intérieur d'une capside icosaédrique. Cette capside est recouverte par une couche protéique qui représente le tégument (parfois aussi appelé matrice). La particule est recouverte par une enveloppe formée d'un double feuillet lipidique dans lequel sont insérées des glycoprotéines formant des spicules *(figure 3.1)*.

2.2.1. Génome

Le génome du CMV est constitué par un ADN bicaténaire linéaire renfermant environ 240 000 paires de bases. C'est le virus possédant le génome le plus important, aussi bien par la taille que par le nombre de gènes. Ce génome comporte deux régions de séquences uniques – une longue (U_L) et une courte (U_S) – encadrées par des séquences répétées : TR_L (*terminal repeat long*), TR_S (*terminal repeat short*), IR_L (*internal repeat long*) et IR_S (*internal repeat short*) ; une courte séquence (séquence a) se retrouve sous forme répétée à chaque extrémité du génome et sous forme inversée (a') entre les séquences IR_L et IR_S *(figure 3.2)*.

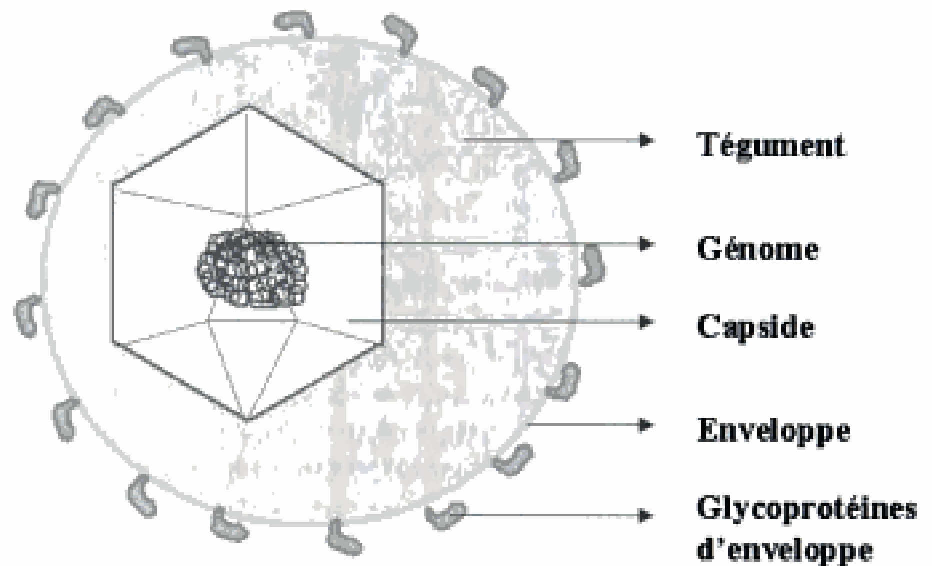


Figure 3.1. Structure du CMV.

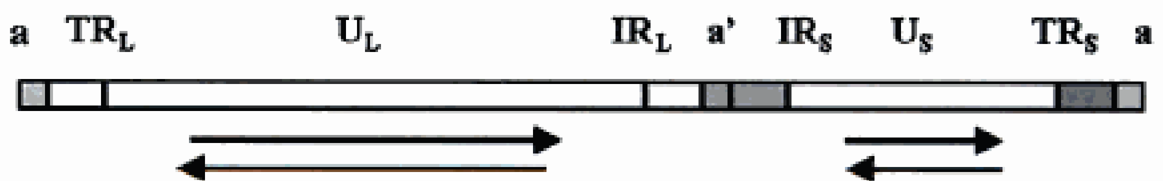


Figure 3.2. Structure du génome du CMV. Chacun des fragments uniques U_L et U_S peut se trouver dans deux orientations différentes, il existe quatre formes isomériques du génome retrouvées en quantités équivalentes dans les cultures cellulaires.

Ce génome comporte plus de 200 cadres de lecture ouverts (*open ready frame* : ORF) représentant autant de gènes potentiels. Selon la nomenclature adoptée en 1993, ces gènes sont désignés par la région (U_L, U_S, TR_L, TR_S, IR_L, IR_S) dans laquelle ils sont situés et par un numéro indiquant leur position dans la région. Les protéines du CMV sont désignées par leur cadre de lecture précédé d'une indication de la nature de la protéine (p : protéine, pp : phosphoprotéine, gp : glycoprotéine).

2.2.2. Capside

La capside, d'un diamètre d'environ 130 nm, a une structure icosaédrique et est constituée par 150 hexons et 12 pentons. Elle est formée par au moins quatre protéines : la protéine majeure de capside (MCP, *major capsid protein*, pUL86), d'une masse moléculaire de 154 kDa, qui représente le composant essentiel, une protéine mineure de 35 kDa (mCP, *minor capsid protein*, pUL85), une protéine de 33 kDa qui se lie à cette dernière (*mCP-binding protein*, pUL46) et une petite protéine de 8,5 kDa (*smallest capsid protein* : SCP, pUL48/49).

2.2.3. Tégument

Cette structure est constituée de plusieurs phosphoprotéines (pp) ; les plus abondantes sont des protéines de 150 kDa (pp150, ppUL32), 71 kDa (pp71, ppUL82), 65 kDa (pp65, ppUL83) et 28 kDa (pp28, ppUL99).

2.2.4. Enveloppe

Elle est constituée par un double feuillet lipidique provenant des membranes de la cellule infectée. Les glycoprotéines insérées dans cette enveloppe sont encodées par le génome viral. La gpUL55 et la gpUL75 sont les glycoprotéines d'enveloppe les plus abondantes.

2.2.5. Autres types de particules virales

Au cours de la réplication du virus in vitro, on peut observer la production de particules incomplètes. Les corps denses, dépourvus de nucléocapside, sont constitués par des protéines du tégument formant une structure amorphe insérée dans une enveloppe ; la ppUL83 est la protéine la plus abondante des corps denses. Les particules enveloppées non infectieuses (*non-envelopped infectious particles*, NIEP) résultent de l'enveloppement de capsides immatures ; on retrouve dans ces particules une protéine d'assemblage (ppUL80.5) qui ne se retrouve plus dans les virions infectieux.

2.3. Réplication

2.3.1. Cycle de réplication in vitro

In vitro, la réplication du CMV est limitée aux fibroblastes humains (cellules MRC-5).

Le CMV est caractérisé par un cycle long : in vitro, un cycle de réplication demande environ 4 jours. Ce cycle de réplication peut être subdivisé en trois étapes principales *(figure 3.3)* :

– la phase précoce immédiate (IE : *immediate early*), dans les deux premières heures de l'infection correspond à la synthèse des protéines très précoces, indispensables à la poursuite du cycle de réplication par leurs fonctions de transactivateurs ;

– la phase précoce (E : *early*), à partir de la quatrième heure après l'infection, correspond à la synthèse des protéines précoces ; ces protéines sont essentiellement des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN viral : ADN polymérase, DBPs (*DNA binding proteins*), etc. ;

– la phase tardive (L : *late*) correspond à l'expression des gènes tardifs et à la synthèse des protéines tardives qui sont essentiellement des protéines structurales : protéines et phosphoprotéines de la capside et du tégument, glycoprotéines d'enveloppe.

L'assemblage des capsides a lieu dans le noyau. Une protéine d'assemblage intervient dans la translocation nucléaire, l'assemblage de la capside et l'encapsidation de l'ADN. Cette protéine d'assemblage provient du clivage d'une protéine précurseur (pUL80,5) par une protéase présente dans les capsides immatures. Les nucléocapsides quittent le noyau et c'est au niveau du cytoplasme qu'elles s'entourent de la substance amorphe constituant le tégument.

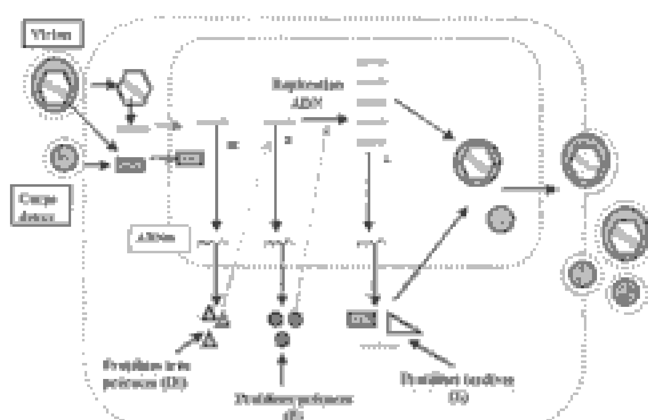


Figure 3.3. Cycle de réplication du CMV. Le cycle de réplication est schématiquement divisé en trois phases : 1) après pénétration de la capside dans le cytoplasme, décapsidation et translocation du génome viral dans le noyau cellulaire, il y a, dans les heures suivant l'infection, synthèse des protéines très précoces (IE : *immediate early*) indispensables à la poursuite du cycle ; 2) les protéines IE activent la synthèse des protéines précoces (E : *early*) indispensables à la réplication de l'ADN viral ; 3) après réplication de l'ADN viral a lieu la synthèse des protéines tardives (L : *late*) qui sont essentiellement des protéines de structure. La synthèse des protéines tardives permet l'assemblage des nouvelles particules virales libérées de la cellule par bourgeonnement.

Ces particules vont bourgeonner dans des vésicules d'endocytose (endosomes) localisées à la périphérie du noyau ; c'est dans ces vésicules que les particules virales et les corps denses vont acquérir leur enveloppe. Les particules enveloppées migrent ensuite dans le réticulum endoplasmique et vont être excrétées dans le milieu extérieur ou transmises de cellule à cellule. La production de virus débute vers le quatrième jour de l'infection cellulaire. La cellule infectée devient alors très vacuolisée et elle meurt par éclatement 5 à 7 jours après l'infection.

2.3.2. Réplication in vivo

In vivo, la réplication du CMV a été mise en évidence dans divers types cellulaires : cellules épithéliales, cellules endothéliales, macrophages, cellules dendritiques. Le virus infecte sans paraître s'y répliquer les polynucléaires et les monocytes ; la différenciation du monocyte en macrophage conduit cependant à la réplication du virus. Il peut également infecter sans s'y répliquer une faible proportion de lymphocytes et il a été montré in vivo que l'activation des lymphocytes entraînait une réplication virale.

Lors de la primo-infection, on peut mettre en évidence une virémie associée à la fraction leucocytaire du sang. Cette virémie résulte essentiellement de la réplication du virus dans les cellules endothéliales. À partir des cellules endothéliales, le virus est transmis aux monocytes et aux polynucléaires. Ces cellules, qui passent aisément dans les tissus à partir du compartiment sanguin, véhiculent le virus dans tout l'organisme, entraînant la dissémination de l'infection. Cette infection généralisée se traduit par une excrétion du virus dans les différentes sécrétions : salive, urines, larmes, sécrétions respiratoires, génitales, lait *(figure 3.4)*. Si une infection à CMV survient en cours de grossesse, le virus, à partir du compartiment sanguin, peut infecter les cellules

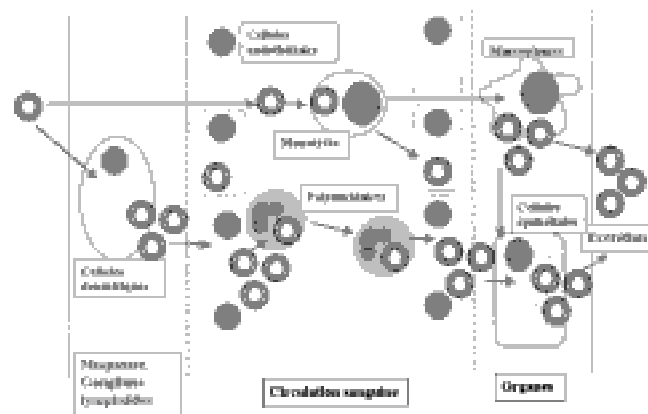


Figure 3.4. Réplication in vivo du CMV. Dans les organes, le CMV se réplique dans différents types cellulaires : cellules épithéliales, cellules endothéliales, macrophages, cellules dendritiques... Le virus infecte également mais sans s'y répliquer les monocytes et les polynucléaires neutrophiles qui assurent la dissémination du CMV dans l'organisme.

trophoblastiques dans lesquelles il se réplique ; l'infection peut ainsi atteindre le fœtus.

À la suite de la primo-infection, le virus persiste à l'état latent dans l'organisme pendant toute la vie de l'individu. Le génome viral à l'état latent a été mis en évidence dans différents types cellulaires de divers organes. À partir de ce réservoir de virus latent, il peut y avoir une réplication virale, mais celle-ci est contrôlée par la réponse immunitaire. Chez les sujets immunocompétents, ces épisodes de réactivation ne se traduisent que par une réplication localisée du virus (glandes salivaires, tractus urogénital...) avec excrétion virale, mais on ne met pas en évidence de virémie témoignant d'une infection généralisée. En revanche, chez les sujets fortement immunodéprimés, l'absence de contrôle des réactivations par le système immunitaire peut conduire à une infection disséminée avec virémie et excrétion massive de virus *(figure 3.5)*.

3. Épidémiologie des infections à CMV

3.1. Séroprévalence et incidence

Ces indicateurs montrent des situations très différentes selon les différentes régions du monde et surtout selon le niveau socio-économique des populations *(figure 3.6)*.

Dans les pays à faible niveau socio-économique, l'infection à CMV intervient précocement. La séroprévalence dans la population adulte atteint pratiquement 100 %. L'incidence de la primo-infection est donc très importante chez le jeune enfant et très faible chez le grand enfant ou l'adulte.

Dans les pays à niveau socio-économique élevé, la séroprévalence du CMV est basse (< 20 %) chez l'enfant pour atteindre des valeurs de l'ordre de 50 % chez les jeunes adultes et de 80 % dans la population âgée. Dans une étude réalisée au CHU de Montpellier portant sur 1 717 sujets non immunodéprimés, l'incidence de la primo-infection à CMV était de 7,1 cas pour 1 000 patients/an. L'analyse de l'incidence dans les différentes classes d'âge montrait

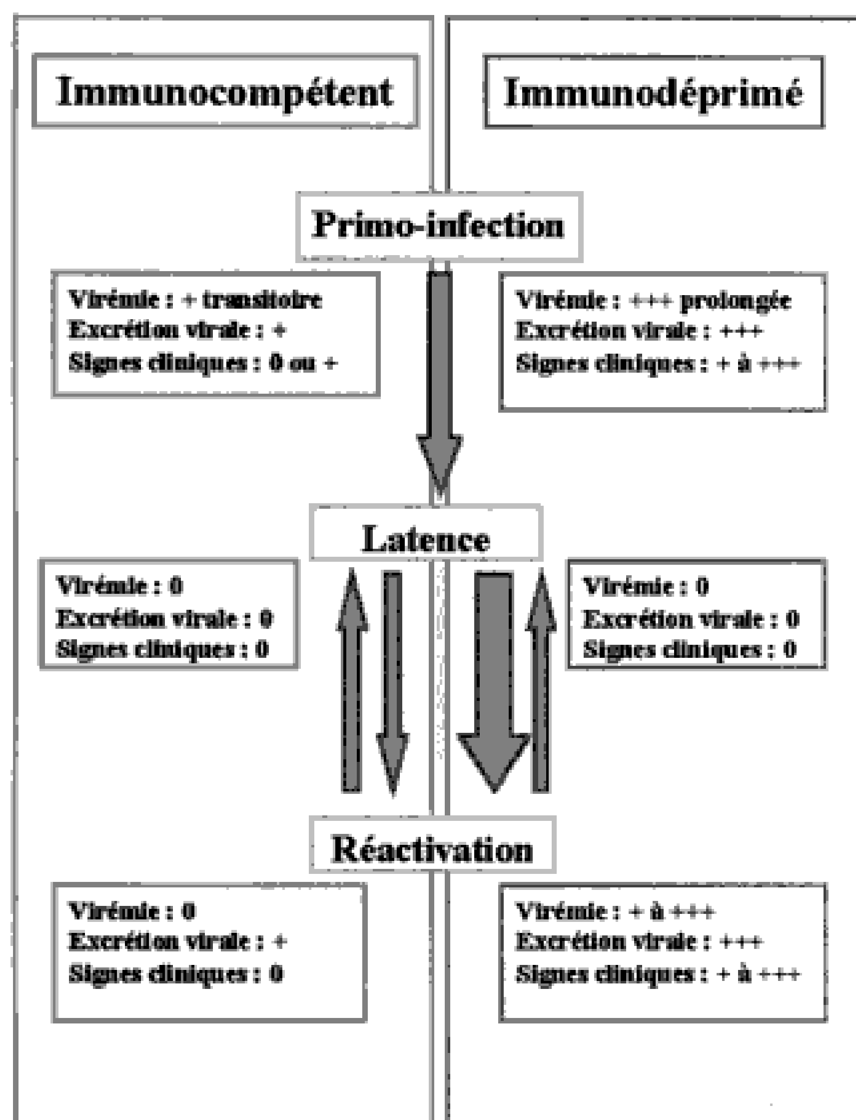


Figure 3.5. Physiopathologie des infections à CMV. Les réponses immunitaires à médiation cellulaire jouent un rôle central dans le contrôle de la réplication du CMV. La réplication virale mal contrôlée chez les sujets immunodéprimés se traduit par des manifestations cliniques de sévérité accrue (maladie à CMV) lors de la primo-infection, mais aussi lors de réactivations.

que les primo-infections survenaient essentiellement avant l'âge de 2 ans ou après 18 ans.

Dans les pays à niveau socio-économique élevé tels que les États-Unis, on observe des différences selon les conditions socio-économiques des populations étudiées : l'infection est d'autant plus fréquente et précoce que le niveau socio-économique est bas.

3.2. Modes de transmission

Le CMV est un virus strictement humain. En raison de sa fragilité dans le milieu extérieur, la transmission interhumaine nécessite un contact étroit entre individus.

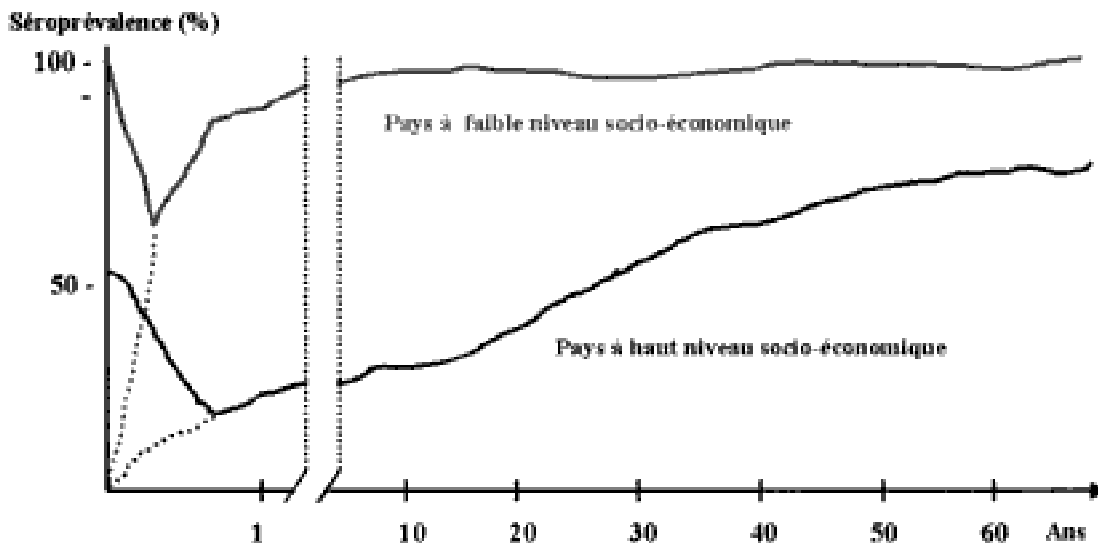


Figure 3.6. Séroprévalence des infections à CMV dans les pays industrialisés et dans les pays en développement.

Le virus étant présent dans le sang et les organes sous forme intracellulaire (leucocytes) et, sous forme libre et intracellulaire, dans diverses sécrétions, les principaux modes principaux de transmission sont représentés par l'exposition au sang (transfusion sanguine, accidents d'exposition), la transplantation d'organe, la transmission salivaire, la transmission sexuelle et la transmission de la mère à l'enfant.

3.2.1. Exposition au sang

3.2.1.1. Transfusions

Le risque de primo-infection à CMV après transfusion sanguine résulte de la présence de leucocytes infectés dans le sang transfusé. Ces leucocytes infectés peuvent être le siège d'une infection active si le sujet donneur est virémique, mais ils peuvent être aussi le siège d'une infection latente. Chez le receveur, l'absence d'immunité spécifique et la réponse allogénique aux leucocytes transfusés favorisent la réactivation du virus latent. Tout donneur de sang porteur d'anticorps anti-CMV est donc un transmetteur potentiel. De nombreuses études réalisées sur la transmission transfusionnelle du CMV ont donné des résultats disparates avec, chez les sujets séronégatifs pour le CMV, un risque de primo-infection par unité de sang transfusé allant de 0,4 à 12 %. Le risque dépend en fait de différents facteurs : nombre de donneurs par receveur et nombre d'unités reçues, séroprévalence du CMV dans la population de donneurs, délai de conservation du sang avant utilisation, mesures de sélection des donneurs, etc. Les infections post-transfusionnelles à CMV étaient surtout à craindre chez les nouveau-nés – surtout prématurés – et chez les immunodéprimés. En fait, le risque de transmission transfusionnelle du CMV est à l'heure actuelle à peu près nul. La première mesure a consisté à utiliser du sang issu de donneurs séronégatifs pour les patients séronégatifs à risque d'infection grave. Actuellement, la déleucocytation systématique du sang a permis de pratiquement éliminer le risque de transmission transfusionnelle du CMV.

3.2.1.2. Expositions accidentelles

Le risque d'acquisition d'une infection à CMV par exposition accidentelle au sang n'a pas fait l'objet d'évaluations. Ce risque n'existe probablement que si le sujet source présente une virémie importante ; ce cas de figure peut s'observer dans les services traitant des patients immunodéprimés.

3.2.1.3. Toxicomanie

En ce qui concerne la toxicomanie par voie intraveineuse, très peu d'études concernant la transmission du CMV ont été publiées ; il semble néanmoins que la séroprévalence du CMV soit plus élevée chez les toxicomanes que dans la population générale. En tout état de cause, le problème du CMV reste très mineur dans ce cadre par rapport au VIH et aux virus des hépatites B et C.

3.2.1.4. Transplantations

La transmission du CMV pose un problème majeur dans le cadre des transplantations d'organes ou de moelle osseuse. Les patients concernés, soumis à des traitements lourdement immunosuppresseurs, présentent en effet un risque particulièrement élevé d'infections sévères. Chez les receveurs séronégatifs pour le CMV transplantés avec un organe ou la moelle osseuse d'un donneur séropositif, la survenue d'une primo-infection est observée dans la majorité des cas. Tous les donneurs séropositifs ne paraissent pas capables de transmettre l'infection, mais aucun test ne permet d'identifier les donneurs à risque. Le seul moyen de prévention est, lorsque cela est possible, d'apparier les receveurs séronégatifs avec un donneur séronégatif.
Chez les receveurs séropositifs avant transplantation, la survenue d'infections secondaires est très fréquente quel que soit le statut sérologique du donneur ; lorsque le donneur est également séropositif, cette infection secondaire peut être due à la souche du receveur ou du donneur *(tableau 3.2).*

3.2.2. Transmission salivaire

L'excrétion salivaire du CMV est un facteur important de la transmission interhumaine du virus. La transmission par l'intermédiaire de la salive est très fréquente dans les collectivités d'enfants. En effet, plusieurs études réalisées aux États-Unis au cours des années 1980 ont montré la grande fréquence de

Tableau 3.2. Transmission du CMV par transplantation.

Statut immunitaire vis-à-vis du CMV			
Receveur	Donneur	Risque	Type d'infection
Négatif	Négatif	# 0	–
Négatif	Positif	60–90 %	Primo-infection
Positif	Négatif	= 70 %	Secondaire : réactivation
Positif	Positif	≈ 70 %	Secondaire : réactivation (souche receveur) ou réinfection (souche donneur)

l'infection à CMV chez les jeunes enfants élevés en crèche par rapport à ceux élevés à la maison ; le virus a d'ailleurs pu être isolé à partir des mains des enfants ou des jouets contaminés par la salive. Le *tableau 3.3* présente les résultats d'une étude sur l'histoire naturelle de l'infection à CMV de l'enfant acquise en crèche, menée en 1988 à Iowa City. Plusieurs études ont par ailleurs permis d'établir qu'à partir des enfants élevés en crèche, le CMV était fréquemment transmis aux parents ou aux personnels des crèches ou des services de pédiatrie.

La transmission salivaire peut être également responsable de la contamination d'enfants à partir de parents infectés ou de la transmission de l'infection entre adolescents ou entre adultes.

3.2.3. Transmission sexuelle

La présence de cytomégalovirus a été rapportée au niveau du col utérin en 1969 et dans le sperme en 1972. La transmission sexuelle des infections à CMV a été décrite en 1977 chez deux hommes présentant un syndrome mononucléosique à CMV. Ceux-ci avaient eu un contact sexuel avec une femme qui avait présenté les mêmes symptômes et qui excrétait du CMV dans les urines et au niveau du col utérin ; une infection récente à CMV avait été aussi mise en évidence chez une autre femme ayant eu un contact sexuel avec l'un de ces deux hommes.

Des études ultérieures ont confirmé cette transmission sexuelle : il est retrouvé une fréquence de séropositivité vis-à-vis du CMV beaucoup plus élevée chez les partenaires de sujets séropositifs que chez les partenaires de sujets séronégatifs. De même, l'excrétion génitale de CMV est beaucoup plus fréquente chez les sujets dont le partenaire est lui-même excréteur de CMV. Enfin, l'utilisation des techniques de typage moléculaire ont démontré l'identité des souches isolées chez les deux partenaires. Les études réalisées chez les sujets homosexuels ont également démontré que la séropositivité vis-à-vis du CMV et l'excrétion virale étaient corrélées à l'activité sexuelle. Les techniques moléculaires ont par ailleurs permis de démontrer que des sujets consultant dans un service de MST pouvaient être infectés par plusieurs souches de CMV, ce qui indique la survenue de réinfections par voie sexuelle.

La fréquence de l'excrétion génitale de CMV a fait l'objet de nombreuses études. Le CMV est retrouvé très fréquemment au niveau du col utérin *(tableau 3.4)* :

Tableau 3.3. Histoire naturelle de l'infection à CMV de l'enfant contractée en crèche. (D'après Murph, Bale, 1988.)

Fréquence globale d'excrétion du CMV	35 %
Taux de contamination	12,6 %/an
Durée totale d'excrétion – Durée excrétion urinaire (moyenne ± SD) – Durée excrétion salivaire (moyenne ± SD)	3 à 28,4 mois 13 ± 9,1 mois 2 ± 2,7 mois
Quantité de CMV excrété dans les urines ou la salive	10^5 $TCID_{50}$ /mL*

*Valeur la plus élevée observée pendant les trois premiers mois d'excrétion du CMV.
SD : *standard deviation* ; $TCID_{50}$: *tissue culture infective dose 50 %*.

Tableau 3.4. Fréquence d'excrétion du CMV au niveau du col de l'utérus.

Référence	Sujets	Nombre	Méthode	Résultat
Shen SY et al., 1994	Prostituées Consultants MST Témoins	195 187 70	PCR	38,9 % 34,8 % 24,8 %
Collier AC et al., 1995	Consultantes MST séropositives CMV	951	Culture	13,6 %
Yang YS et al., 1995	Couples infertiles (♀)	246	Hybridation ADN	33,7 %
Gradilone A et al., 1996	Femmes en bonne santé, cytologie normale : – 17–25 ans – 26–35 ans – 36–50 ans – 51–70 ans	 48 30 32 33	PCR	 21 % 13 % 13 % 6 %
Mostad SB et al., 1999	HIV+	311	PCR	59 %
Mostad SB et al., 2000	HIV+, au cours du cycle menstruel	17 patientes 450 prélèvements		52 % prélèvements ↗ phase lutéale

la fréquence dépend de la technique de détection employée (plus élevée par PCR que par culture virale), de l'activité sexuelle (plus élevée chez les prostituées et chez les femmes consultant dans un centre de MST par rapport à une population témoin), de la phase du cycle menstruel (plus élevée au cours de la phase lutéale), d'une co-infection par le VIH (plus élevée chez les femmes VIH+ que chez les femmes VIH–) et de l'âge (plus élevée chez les femmes jeunes que chez les femmes âgées). En ce qui concerne l'excrétion dans le sperme, des enquêtes réalisées chez les donneurs de sperme ont montré que 2 à 5 % des hommes excrétaient du CMV dans le sperme. Cette proportion est beaucoup plus élevée chez les homosexuels et chez les sujets infectés par le VIH *(tableau 3.5)*.

3.2.4. Transmission mère-enfant

3.2.4.1. Anténatale

Globalement, une transmission maternofœtale survient dans 0,5 à 1 % des grossesses à la suite d'une primo-infection ou d'une réinfection maternelle.
Au cours de la grossesse, une infection à CMV peut être transmise de la mère à l'enfant. Cette transmission résulte d'un passage transplacentaire du virus au cours de la phase de virémie. Cette phase de virémie s'observe essentiellement au cours des primo-infections. Dans les pays à haut niveau socio-économique où la séroprévalence du CMV chez les adultes jeunes est souvent inférieure à 50 %, le risque de primo-infection en cours de grossesse est estimé à environ

Tableau 3.5. Fréquence d'excrétion du CMV dans le sperme.

Référence	Sujets	Nombre	Méthode	Résultat
Lange M et al., 1984	Homosexuels en bonne santé	30	Culture	37 %
Rinaldo CR et al., 1992	Homosexuels – VIH+ – VIH–	 58 58	Culture	 33 % 17 %
Krieger JN et al., 1995	HIV+	139	Culture	30 %
Yang YS et al., 1995	Couples infertiles (♂)	248	Hybridation ADN	33,5 %
Levy R et al., 1997	Hommes séropositifs CMV, exploration Infertilité	70	Culture et PCR	2,9 %
Mansat A et al., 1997	Donneurs de sperme (52,6 % séropositifs CMV)	97 donneurs 178 échant.	Culture et PCR	2,0 % (cult.) 5,1 % (PCR) 2,8 % (cult.) 5,6 % (PCR)
Diamond C et al., 2000	Homosexuels HIV+	149	Culture C.* SVA** PCR	30 % 38 % 69 %

*Culture C. : culture conventionnelle. **SVA : *shell vial assay* (culture rapide en microplaques révélée par immunoperoxydase ou immunofluorescence).

2 %. Dans les populations à bas niveau socio-économique, la proportion de femmes en âge de procréer séronégatives pour le CMV est beaucoup plus faible, mais elles présentent un risque majoré de primo-infection. En cas de primo-infection maternelle, on considère que le risque de transmission maternofœtale du CMV et de l'ordre de 40 % *(tableau 3.6)*.
Chez les femmes séropositives pour le CMV, le risque d'une réactivation virale en cours de grossesse est de l'ordre de 20 %. Le risque de transmission maternofœtale est beaucoup plus faible dans ce cas de figure, de l'ordre de 2 %.

3.2.4.2. Postnatale

Chez le nourrisson non infecté à la naissance, le CMV peut être transmis de la mère à l'enfant par l'intermédiaire de la salive et surtout par l'allaitement maternel. Pratiquement toutes les femmes séropositives pour le CMV excrètent le virus dans le lait au cours de l'allaitement. On retrouve le virus sous forme intracellulaire et à l'état libre dans le lactosérum. Lorsque la femme excrète du CMV dans le lait, la fréquence de transmission à l'enfant est de l'ordre de 40 à 70 %. Le risque de transmission est corrélé à la charge virale dans le lait, surtout à la quantité de virus à l'état libre dans le lactosérum. L'allaitement

Tableau 3.6. Transmission maternofœtale du CMV.

Nombre de grossesses	10 000	
Statut immunitaire CMV	Séropositives ≈ 50 % ≈ 5 000	Séronégatives ≈ 50 % ≈ 5 000
Risque d'infection au cours de la grossesse	Ré-infection ≈ 15% ≈ 750	Primo-infection ≈ 2 % ≈ 100
Risque de transmission maternofœtale	≈ 3 % ≈ 22	≈ 40 % ≈ 40
	→ ≈ 0,6 % d'enfants infectés in utero	
Nombre de formes symptomatiques	≈ 10 % ≈ 2	≈ 20 % ≈ 8
Nombre de formes sévères	≈ 0 % 0	< 10 % < 4

maternel est donc probablement un facteur essentiel de l'infection à CMV survenant dans les premiers mois de la vie.

4. Physiopathologie

Dans l'organisme, le CMV se réplique dans plusieurs types cellulaires : cellules épithéliales (poumon, rein, glandes salivaires, tube digestif, etc.), cellules endothéliales et macrophages. Il infecte de manière abortive les monocytes, les polynucléaires et les lymphocytes ; un cycle réplicatif complet peut cependant être observé dans une faible proportion de lymphocytes T activés.

Au cours de la primo-infection, survient une infection généralisée qui se traduit par une virémie essentiellement intracellulaire, avec présence du virus dans les monocytes, les cellules endothéliales circulantes et surtout les polynucléaires. Cette infection s'accompagne d'une excrétion virale dans la salive, les urines et les sécrétions génitales *(figure 3.5)*. Le développement des réponses immunitaires permet ensuite un contrôle de la réplication virale. Le virus persiste cependant dans l'organisme sous forme latente dans les divers organes (foie, poumon, rein, rate, organes lymphoïdes...) dans différents types cellulaires (cellules épithéliales, endothéliales, progéniteurs myéloïdes...). Le virus latent peut être réactivé. Cette réactivation est à l'origine d'infections secondaires *(figure 3.5)*.

La réponse immunitaire contre le CMV est essentiellement à médiation cellulaire. Le développement de lymphocytes cytotoxiques CD8+ reconnaissant spécifiquement des antigènes du CMV à la surface des cellules assurant la multiplication virale bloque la réplication virale. Cette réponse cellulaire ne permet cependant pas de détruire le réservoir constitué par les cellules infectées de manière latente. Des anticorps dirigés contre de nombreuses protéines virales sont également produits. Ces anticorps n'ont cependant qu'un rôle protecteur très partiel et ils n'empêchent pas la réplication virale, ceci essentiellement en raison du fait que le virus se propage directement de cellule à cellule

alors que les anticorps n'ont une activité neutralisante que sur les particules virales extracellulaires.

5. Expression clinique des infections à CMV

Chez l'enfant ou l'adulte immunocompétent, la primo-infection à CMV passe le plus souvent inaperçue. La forme typique observée dans environ 10 % des cas se manifeste par une fièvre prolongée accompagnée d'un syndrome mononucléosique. Les signes cliniques associés à cette infection sont présentés dans le *tableau 3.7.* Les complications (pneumopathie, hépatite, encéphalite, etc.) sont exceptionnelles. Une atteinte hépatique se traduisant par une élévation des transaminases est habituelle, mais elle reste généralement subclinique. En règle générale, les réactivations restent totalement asymptomatiques chez le sujet immunocompétent.
Chez les sujets immunocompétents, la virémie est généralement transitoire et peu intense au cours de la primo-infection. Les réactivations se traduisent habituellement par une simple excrétion virale sans virémie détectable.

Tableau 3.7. Signes cliniques de l'infection à CMV chez les sujets immunocompétents. (D'après Faucher et al.)

Signes cliniques	Fréquence (%)
Asthénie	79
Fièvre > 39 °C	76
Céphalées	51
Myalgies	46
Sueurs	40
Frissons	40
Splénomégalie	36
Adénopathies	21
Toux	21
Douleurs abdominales	21
Pharyngite	14
Diarrhée	9
Hépatomégalie	7
Rash	6
Amaigrissement > 10 %	5
Ictère	2

Chez les sujets immunodéprimés (transplantés, sida), les infections à CMV sont le plus souvent symptomatiques et le tableau clinique évocateur associe fièvre, malaise, algies, neutropénie, mononucléose sanguine et élévation des transaminases. Les complications résultant d'atteintes viscérales sont fréquentes *(tableau 3.8)*. Les maladies à CMV chez l'immunodéprimé sont observées aussi bien lors de primo-infections qu'au cours de réactivations ou de réinfections *(figure 3.5)*.

La maladie congénitale résulte d'une atteinte du fœtus in utero. Cette atteinte est symptomatique dans 10 à 20 % des cas. Les formes sévères avec atteintes multiviscérales sont associées à un risque de mortalité important et à de lourdes séquelles neurosensorielles chez les enfants survivants ; elles s'observent exclusivement à la suite d'une primo-infection maternelle. Dans plus de la moitié des cas, la maladie revêt une forme atténuée qui se manifeste surtout par des déficits psychosensoriels apparaissant au cours des premières années de vie de l'enfant. Ces formes atténuées résultent le plus souvent d'une primo-infection pendant la grossesse, mais elles peuvent aussi résulter d'une infection secondaire *(tableau 3.6)*.

6. Diagnostic des infections à CMV

6.1. Chez le sujet immunocompétent

6.1.2. Sérodiagnostic

Chez le sujet immunocompétent, le diagnostic d'une infection à CMV repose en première intention sur le sérodiagnostic. La détection d'IgM spécifiques du CMV au cours d'un tableau clinique évocateur constitue un élément de forte présomption d'une primo-infection à CMV. Il convient cependant d'éviter certains pièges inhérents au sérodiagnostic liés à l'existence de faux positifs ou de faux négatifs *(tableau 3.9)*.

La présence simultanée d'IgG et d'IgM ne permet pas de différencier une primo-infection responsable des symptômes observés d'une possible réactivation ou réinfection récente, en règle générale asymptomatique chez le sujet

Tableau 3.8. Complications des infections à CMV chez les sujets immunodéprimés.

Complications	Sujets particulièrement à risque
Pneumonie	Transplantés (moelle osseuse +++)
Ulcérations digestives	Sidéens
Hépatite	Transplantés (foie +++)
Choriorétinite	Sidéens
Myocardite/péricardite	Transplantés (cœur +++)
Méningo-encéphalite	Sidéens
Neuropathies périphériques	Sidéens

Tableau 3.9. Interprétation du sérodiagnostic.

Résultat	Interprétation la plus probable	Autres hypothèses	Conduite à tenir
IgG– IgM–	Absence d'infection	Préséroconversion	Contrôle sérologique ultérieur
		Faux négatif IgG ou IgM	Recherche directe du virus
IgG– IgM+	Primo-infection	Faux positif IgM	Recherche directe du virus 2e sérologie pour mise en évidence d'une séroconversion IgG
IgG+ IgM–	Infection ancienne	Faux négatif IgM	Contrôle éventuel des IgM par une autre technique Vérification de l'avidité des IgG si IgM+ par 2e technique
IgG+ IgM+	Primo-infection ou réinfection récente	Faux positif IgM	Avidité des IgG

immunocompétent. Cette distinction peut être faite par la détermination de l'avidité des anticorps anti-CMV : la mise en évidence d'anticorps de faible avidité (indice < 0,5) signe une primo-infection récente alors qu'une avidité élevée (indice > 0,8) permet d'exclure une primo-infection dans les 3 mois précédents.

6.1.3. Diagnostic virologique

Chez le sujet immunocompétent, le recours aux techniques de détection directe du virus n'est pas systématique car les tests sérologiques permettent généralement à eux seuls d'assurer le diagnostic de l'infection à CMV. Par ailleurs, la phase de virémie est habituellement transitoire et peu intense et les techniques basées sur la culture virale à partir du sang ou sur la détection d'une antigénémie (antigène pp65 dans les leucocytes) peuvent rester négatives. Le test le plus sensible dans cette situation est la recherche d'ADN viral dans la fraction leucocytaire par PCR. Il est également envisageable dans cette situation de rechercher une excrétion urinaire ou salivaire du CMV par des techniques de culture rapide ou de PCR.

6.2. Chez le sujet immunodéprimé

Chez les sujets immunodéprimés, le sérodiagnostic est souvent pris en défaut. Au cours de la primo-infection, la séroconversion intervient le plus souvent de manière retardée par rapport à la détection du virus dans le sang. Au cours

des réactivations ou réinfections, la réponse sérologique est également souvent retardée et l'absence d'IgM spécifiques est fréquente. De plus, la sérologie n'a aucune valeur pronostique sur la gravité de l'infection. C'est la raison pour laquelle le diagnostic des infections à CMV chez les immunodéprimés repose sur la détection du virus, dans le sang principalement. L'utilisation de techniques quantitatives *(tableau 3.10)* permet d'apprécier la sévérité de l'infection et de suivre l'efficacité du traitement antiviral.
Au cours des maladies à CMV avec atteintes viscérales, la recherche du virus dans les biopsies, le LBA ou le LCR par des techniques basées sur la culture virale rapide (*shell vial assay*), la détection d'antigènes viraux ou d'ADN viral permet d'établir le diagnostic.
En cas d'échec du traitement antiviral, il est possible de déterminer in vitro la sensibilité des souches de CMV isolées (test phénotypique) ou de rechercher par séquençage des gènes UL97 (phosphotransférase) et UL54 (ADN polymérase virale) la présence de mutations conférant une résistance aux antiviraux (test génotypique).

7. Traitement des infections à CMV

Les antiviraux actifs sur le CMV actuellement disponibles sont le ganciclovir et sa prodrogue, le valganciclovir, le foscarnet et le cidofovir. L'aciclovir et sa prodrogue, le valaciclovir, très actifs sur le virus herpès simplex et le virus de la varicelle et du zona n'ont qu'une faible activité inhibitrice sur le CMV.
Il convient de signaler qu'il n'y a pas d'indication de traitement des infections à CMV chez le sujet immunocompétent. Les anti-CMV sont réservés au traitement ou à la prévention des infections sévères chez les sujets immunodéprimés. Les modalités de traitement sont résumées dans le *tableau 3.11*.

Tableau 3.10. Méthodes de quantification du CMV dans le sang.

Méthode	Compartiment	Sensibilité	Rapidité	Praticabilité	Coût
Culture (SVA*)	Leucocytes	+	+	+	+
Antigénémie pp65**	Leucocytes	++	+++	+++	+
ADNémie					
– Hybridation**	Leucocytes	++	++	++	++
– ADN branché**	Leucocytes	+++	++	++	+++
– PCR temps réel	Leucocytes	+++	+++	++	++
	Plasma	++	+++	++	++
– PCR automatisée**	Plasma	++	++	++	+++

*SVA : *shell vial assay* (culture rapide en microplaques révélée par immunoperoxydase ou immunofluorescence). **Trousses commercialisées.

Tableau 3.11. Traitement des infections à CMV (sujets à fonction rénale normale).

	Sida		Transplantations
Traitement curatif	Traitement d'attaque : Ganciclovir* : 10 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 2 perfusions pendant 14 à 21 j	Traitement d'entretien : Ganciclovir : 6 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ 5j/7 ou 5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ 7j/7 en perfusions ou per os : 3 g/j en 2 ou 3 prises ou injections intravitréennes : 400 µg/semaine ou implant : 4,5 mg	Ganciclovir : 10 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 2 perfusions pendant 14 à 21 j
	Foscarnet : 180 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 2 ou 3 perfusions pendant 14 à 21 j Cidofovir : 5 mg/kg en perfusion 1fois/semaine pendant 2 semaines	Foscarnet : 90-120 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 1 perfusion Cidofovir : 5 mg/kg en perfusion toutes les 2 semaines	Foscarnet : si résistance au ganciclovir
Traitement préemptif			Greffe de moelle allogénique Ganciclovir* : 10 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 2 perfusions pendant 7 j puis 5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ 5 à 7 j/semaine en une seule perfusion jusqu'à j100 à j120 post-greffe Autres transplantations : Ganciclovir IV ou per os : hors AMM
Traitement prophylactique			Ganciclovir : 10 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 2 perfusions pendant 14 j puis 6 mg/kg 5 j/7 pendant 14 j Valaciclovir** : 2 g 4 fois/j pendant 90 j

*Le valganciclovir, prodrogue du ganciclovir, permet une administration per os, actuellement en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte. **En particulier chez le transplanté rénal et à l'exclusion des transplantés pulmonaires.

7.1. Traitement curatif

Les indications de ce traitement sont les maladies à CMV chez les sujets immunodéprimés, essentiellement les sujets atteints de sida (rétinite, colite et autres atteintes de l'appareil digestif, pneumonie, encéphalite) et les transplantés d'organe ou de moelle osseuse. Chez les sujets atteints de sida, le traitement d'attaque doit être suivi par un traitement d'entretien afin de retarder la survenue des rechutes. Dans les rétinites, un traitement local sous forme d'injections intravitréennes ou d'implant de ganciclovir peut être proposé.
Les données concernant le traitement des nouveau-nés atteints de maladie congénitale à CMV sont limitées. En raison de la toxicité des molécules disponibles, le traitement des nouveau-nés ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité absolue. Peu de bénéfices sont à attendre du traitement chez les enfants atteints d'une forme sévère ; le traitement antiviral pourrait avoir un effet favorable sur le développement des séquelles tardives.

7.2. Traitement préemptif

Il consiste à prévenir l'apparition de la maladie à CMV en traitant précocement l'infection, dès que la recherche du virus dans le sang (PCR, antigénémie, etc.) devient positive. Cette stratégie est surtout utilisée chez les transplantés.

7.3. Traitement prophylactique

Il consiste à éviter la survenue d'une infection à CMV chez les transplantés d'organe, essentiellement chez les receveurs séronégatifs transplantés avec un organe provenant d'un sujet séropositif. Il convient de signaler que, bien que dénués d'action curative sur les infections à CMV, l'aciclovir et surtout le valaciclovir en traitement préventif permettent de diminuer le risque d'infection et de maladie à CMV.

7.4. Résistance au traitement

L'émergence de souches de CMV résistantes aux antiviraux peut être observée au cours des traitements prolongés, notamment chez les sidéens. La résistance la plus fréquente concerne le ganciclovir (et valganciclovir). La résistance au ganciclovir est due à l'émergence de mutations sur le gène UL97 – codant une enzyme réalisant la première étape de phosphorylation de la molécule (phosphotransférase) – et/ou UL54 (ADN polymérase virale). Des traitements prolongés par foscarnet ou cidofovir peuvent également conduire à l'émergence de souches résistantes portant des mutations sur le gène UL54.

8. Conclusion

Dans les pays à haut niveau socio-économique, le CMV est fréquemment transmis par voie sexuelle et peut donc être considéré comme une authentique MST.

La primo-infection acquise sexuellement est souvent asymptomatique et presque toujours bénigne. Elle peut néanmoins avoir de graves conséquences si elle survient chez un individu immunodéprimé ou chez une femme enceinte. La prévention de la transmission sexuelle reposant sur l'utilisation du préservatif devrait donc être recommandée aux femmes enceintes et aux sujets immunodéprimés séronégatifs pour le CMV.

Pour en savoir plus

Chandler SH, Handsfield HH, Mc Dougall JK. Isolation of multiple strains of cytomegalovirus from women attending a clinic for sexually transmitted disease. J Infect Dis 1987 ; 155 : 655-60.

Chretien JH, McGinniss CG, Muller A. Venereal causes of cytomegalovirus mononucleosis. JAMA 1977 ; 238 : 1644-5.

Collier AC, Handsfield HH, Ashley R, Roberts PL, DeRouen T, Meyers JD, et al. Cervical but not urinary excretion of cytomegalovirus is related to sexual activity and contraceptive practices in sexually active women. J Infect Dis 1995 ; 171 : 33-8.

Coutinho RA, Wertheim-van Dillen P, Albrecht-van Lent P, et al. Infection with cytomegalovirus in homosexual men. Br J Vener Dis 1984 ; 60 : 249-52.

Diamond C, Speck C, Huang ML, Corey L, Coombs RW, Krieger JN. Comparison of assays to detect cytomegalovirus shedding in the semen of HIV-infected men. J Virol Methods 2000 ; 90 : 185-91.

Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. Pediatrics 1983 ; 72 : 295-9.

Faucher JF, Abraham B, Segondy M, Jonquet O, Reynes J, Janbon F. Cytomégalovirose acquise de l'adulte immunocompétent : 116 observations. Presse Med 1998 ; 27 : 1774-9.

Goldman RL, Bank RW, Warner NE. Cytomegalovirus infection of the cervix : an « incidental » finding of possible clinical significance. Report of a case. Obstet Gynecol 1969 ; 34 : 326-9.

Gradilone A, Vercillo R, Napolitano M, Cardinali G, Gazzaniga P, Silvestri I, et al. Prevalence of human *Papillomavirus*, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the cervix of healthy women. J Med Virol 1996 ; 50 : 1-4.

Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. Lancet 2001 ; 357 : 513-8.

Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis 1990 ; 12 Suppl 7 : S701-10.

Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, Ross SO, Speck C, Corey L. Seminal shedding of human immunodeficiency virus type 1 and human cytomegalovirus : evidence for different immunologic controls. J Infect Dis 1995 ; 171 : 1018-22.

Lang DJ, Kummer JF. Demonstration of cytomegalovirus in semen. N Engl J Med 1972 ; 287 : 756-8.

Lange M, Klein EB, Kornfield H, Cooper LZ, Grieco MH. Cytomegalovirus isolation from healthy homosexual men. JAMA 1984 ; 252 : 1908-10.

Levy R, Najioullah F, Keppi B, Thouvenot D, Bosshard S, Lornage J, et al. Detection of cytomegalovirus in semen from a population of men seeking infertility evaluation. Fertil Steril 1997 ; 68 : 820-5.

Mansat A, Mengelle C, Chalet M, Boumzebra A, Mieusset R, Puel J, et al. Cytomegalovirus detection in cryopreserved semen samples collected for therapeutic donor insemination. Hum Reprod 1997 ; 12 : 1663-6.

Mostad SB, Kreiss JK, Ryncarz A, Chohan B, Mandaliya K, et al. Cervical shedding of *Herpes simplex virus* and cytomegalovirus throughout the menstrual cycle in women infected with human immunodeficiency virus type 1. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 948-55.

Mostad SB, Kreiss JK, Ryncarz AJ, Overbaugh J, Mandaliya K, Chohan B, et al. Cervical shedding of cytomegalovirus in human immunodeficiency virus type 1-infected women. J Med Virol 1999 ; 59 : 469-73.

Murph JR, Bale JF. The natural history of acquired cytomegalovirus infection among children in group day care. Am J Dis Child 1988 ; 142 : 843-6.

Rinaldo CR Jr, Kingsley LA, Ho M, Amstrong JA, Zhou SY. Enhanced shedding of cytomegalovirus in semen of human immunodeficiency virus-seropositive homosexual men. J Clin Microbiol 1992 ; 30 : 1148-55.

Shen CY, Chang SF, Lin HJ, Ho HN, Yeh TS, Yang SL, et al. Cervical cytomegalovirus infection in prostitutes and in women attending a sexually transmitted disease clinic. J Med Virol 1994 ; 43 : 362-6.

Yang YS, Ho HN, Chen HF, Chen SU, Shen CY, Chang SF, et al. Cytomegalovirus infection and viral shedding in the genital tract of infertile couples. J Med Virol 1995 ; 45 : 179-82.

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 4
Herpèsvirus humain de type 8

Anne-Geneviève Marcelin, Nicolas Dupin, Vincent Calvez

Structure du virus
Épidémiologie
Pouvoir pathogène chez l'homme
Diagnostic au laboratoire
Traitement
Prévention

En 1991, des études épidémiologiques portant sur la maladie de Kaposi (MK) associée au sida suggéraient le rôle d'un agent infectieux sexuellement transmissible dans l'étiologie de la MK. Avant l'épidémie du VIH, l'implication éventuelle de virus dans la MK avait déjà été recherchée et, en 1972, des particules virales de type herpèsvirus avaient même été observées en microscopie électronique au sein de lésions de MK et supposées être du cytomégalovirus. Enfin, en 1994 à New York, P. Moore et Y. Chang ont identifié, en utilisant une technique de biologie moléculaire, l'amplification différentielle ou *representational difference analysis* (RDA), des fragments du génome d'un nouvel herpèsvirus humain appelé *Kaposi's sarcoma-associated herpes virus* (KSHV) ou herpèsvirus humain 8 (HHV8). Le séquençage complet du génome de ce nouveau virus a permis de le classer au sein de la sous-famille des *Gammaherpesvirinae* dont font également partie l'herpèsvirus saimiri (HVS), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le *murine herpes virus* (MHV 68). Les virus de cette sous-famille sont tous transformants et donnent des tumeurs chez leurs hôtes naturels. L'HHV8, dans cette sous-famille, est classé dans le genre *Rhadinovirus* avec l'HVS.

1. Structure du virus

L'HHV8 est un virus enveloppé de 120 à 150 nm, à ADN bicaténaire et linéaire. L'organisation génomique de l'HHV8 est similaire à celle de l'HVS et de l'EBV, avec un long fragment unique de 140 kilobases (kb) aux extrémités duquel on trouve des séquences répétitives non codantes d'environ 800 paires de bases (pb), riches en guanine et cytosine. La longueur totale du génome est estimée à 165 kb. À l'extrémité gauche du génome, le gène K1 code une protéine lytique transmembranaire dont le séquençage a permis de reconnaître quatre sous-types viraux (A, B, C et D) dont les acides aminés diffèrent de 15 à 30 %. Les sous-types A et C prédominent dans les pays occidentaux, le sous-type B en Afrique et le sous-type D dans le Pacifique.

L'HHV8 code également une protéine majeure de latence (*latent nuclear antigen*, LNA1 ou LANA, codée par l'ORF73), de localisation nucléaire et détectée par la présence d'une fluorescence nucléaire en motte lorsqu'on expose des cellules infectées par l'HHV8 dérivées de lymphomes primitifs des séreuses (*primary effusion lymphoma* ou PEL) à des sérums de patients HHV8 positifs. Le gène codant LNA1 est transcrit au sein d'un même bloc fonctionnel qu'un homologue de gène de la cycline D (ORF 72) et un homologue de gène de FLIP (*flice-inhibitor protein*) (ORF71). LNA1 est exprimée dans les lésions de Kaposi initiales (*patchs* et plaques) *(figure 4.1A, voir atlas couleurs page 204)* et dans près de 90 % des cellules fusiformes constituant l'infiltrat cellulaire de Kaposi nodulaire. LNA1 est également exprimée dans des immunoblastes ou plasmablastes du manteau folliculaire de lésions de maladie de Castleman *(figure 4.1B, voir atlas couleurs page 204)*. La MK est une maladie principalement dermatologique caractérisée par des lésions à type de macule, plaque ou nodule *(figure 4.1C, voir atlas couleurs page 204)*.

L'HHV8 possède un grand nombre de gènes provenant d'un « piratage » de gènes cellulaires eucaryotes. Ces gènes, probablement acquis postérieurement à l'individualisation du virus, lui permettraient d'échapper aux mécanismes de

lutte antivirale établis par la cellule hôte et de créer un micro-environnement favorable à sa réplication. Ces gènes viraux (v-) sont impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire (v-cyclin, v-GCR et v-IRF), dans l'inhibition de l'apoptose cellulaire (v-bcl2, v-FLIP et v-IL6) et dans la réponse immunitaire (v-MIP I, II, III).

2. Épidémiologie

2.1. Prévalence

Il existe actuellement plusieurs tests sérologiques pour évaluer la prévalence de l'infection par l'HHV8 dans la population générale. Des études pilotes ont montré une grande variabilité des résultats selon les techniques. Ils sont cependant globalement concordants et aboutissent aux mêmes conclusions séro-épidémiologiques. L'infection par l'HHV8 n'est pas ubiquitaire dans la plupart des pays et cela le distingue largement des autres herpèsvirus humains (avec la relative exception du virus herpès simplex de type 2 [HSV2]).
La séroprévalence de l'HHV8 est globalement comprise entre 2 et 5 % aux États-Unis et en Europe du Nord et de l'Est *(figure 4.2)*. En France, une prévalence de 2 % dans un échantillon de 100 sujets sains de la région parisienne a été trouvée, ce qui est comparable à la prévalence de l'HHV8 dans la population générale d'autres pays occidentaux. En Italie, il existe un gradient ascendant, du Nord (4 %) vers le Sud (20 %), de la séroprévalence de l'HHV8 et de l'incidence de la MK. En Afrique de l'Est, la séroprévalence de l'HHV8 atteint 37 % à Djibouti (données personnelles) et même 50 % en Ouganda et en Zambie. De façon plus générale, les séroprévalences observées dans les différents pays étudiés sont bien corrélées avec la distribution géographique de la MK. De plus, les titres d'anticorps mesurés par immunofluorescence (IF) ont également une valeur prédictive vis-à-vis du développement ultérieur d'une MK.

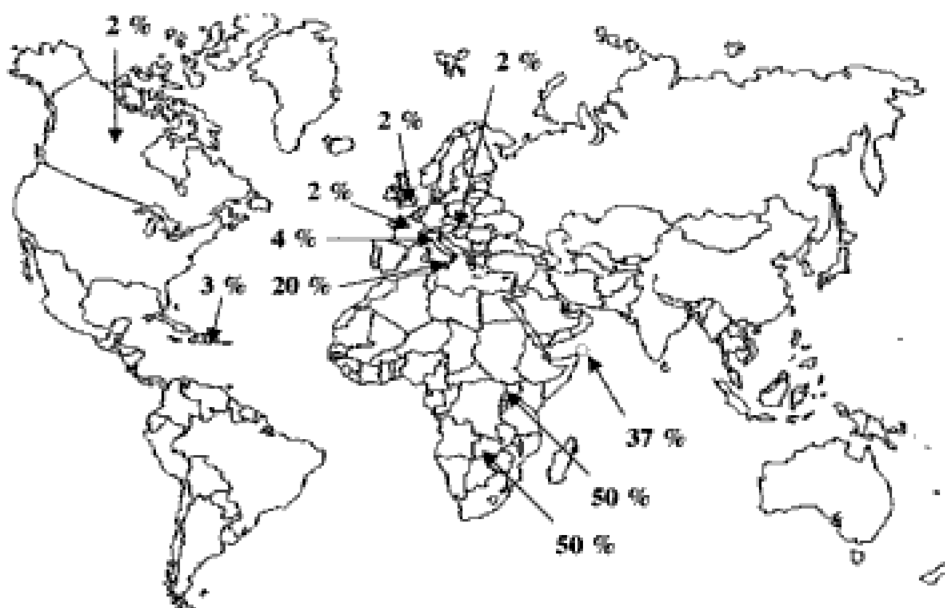


Figure 4.2. Répartition géographique de la séroprévalence de l'HHV8.

2.2. Transmission

Plusieurs voies de transmission de l'HHV8 ont été identifiées. La contamination par voie sexuelle a été clairement mise en évidence chez les homosexuels masculins, chez qui la prévalence de l'HHV8 augmente de manière linéaire avec le nombre de partenaires sexuels. C'est le mode d'infection préférentiel en Europe du Nord et aux États-Unis, du moins chez les homosexuels. Cependant, le mode exact de transmission du virus reste encore à déterminer. Des études épidémiologiques menées sur des cohortes d'homosexuels masculins ont impliqué diverses pratiques sexuelles dans la transmission de l'HHV8, comme les rapports orogénitaux, génito-anaux et oro-anaux. Mais des études récentes ont montré que la fellation insertionnelle paraissait être la pratique sexuelle la plus contaminante, le risque étant plus grand pour le partenaire insertif, par contact avec la salive infectée du partenaire réceptif. Parmi les personnes infectées, toutes n'excrètent pas du virus, mais quand c'est le cas, l'excrétion est plutôt salivaire. La présence de virus est rarement détectée dans le sperme. Une étude portant sur l'étude de la prévalence VIH et HHV8 et sur les comportements sexuels dans trois cohortes de patients homosexuels masculins (San Francisco City Clinic Cohort, San Francisco Men's Health Study, San Francisco Young Men's Health Study) plaide également en faveur de ce mode de transmission. En 1978, au début de l'épidémie du VIH, la prévalence de l'HHV8 était déjà relativement élevée (24,9 %), alors que la prévalence du VIH était faible (1,8 %). Puis, au cours de l'épidémie du VIH, la prévalence du VIH est grimpée à 24 % en 1980 et 49,5 % en 1984, puis est redescendue à 17,6 % en 1993, alors que la prévalence de l'HHV8 est restée stable (28,6 % en 1984, 26,4 % en 1996). L'infléchissement de la prévalence du VIH entre 1984 et 1993 correspond à la baisse du nombre de rapports génito-anaux non protégés, mesure efficace sur la transmission du VIH, mais pas sur celle de l'HHV8. Ceci suggère donc que les rapports génito-anaux non protégés ne constituent pas le mode de contamination principal par l'HHV8. En revanche, certaines pratiques sexuelles, comme les rapports orogénitaux non protégés, sont restés très prévalents durant cette période, suggérant qu'ils sont impliqués dans la transmission de l'HHV8. L'excrétion salivaire du virus serait donc un facteur important dans la transmission du virus, bien que la voie oro-orale semble peu probable. En effet, si le virus pouvait se transmettre par simple « baiser », l'HHV8 devrait être beaucoup plus répandu chez les hétérosexuels (prévalence de 0 à 9 %), alors qu'il est plutôt restreint aux homosexuels (prévalence de 15 à 60 % aux États-Unis).

En Afrique, l'infection semble communautaire et plus précoce, atteignant même les enfants. Une étude en Guyane française suggère une transmission horizontale entre enfants et de mère à enfant. Des études en Afrique du Sud suggèrent une transmission horizontale entre enfants, et verticale de mère à enfant, mais il reste à préciser la fréquence ainsi que les facteurs favorisants, comme l'allaitement. Généralement, les séroprévalences observées dans les différents pays sont bien corrélées avec la distribution géographique de la MK.

La faible prévalence de l'HHV8 chez les sujets infectés par le VIH et contaminés par voie sanguine (toxicomanes par voie intraveineuse, hémophiles et polytransfusés) suggère que l'HHV8 n'est pas un virus classiquement

transmissible par les produits sanguins labiles et les dérivés du sang. En revanche, la transmission par les dons d'organes est à considérer car plusieurs études indiquent que chez les transplantés rénaux le greffon peut transmettre l'HHV8.

3. Pouvoir pathogène chez l'homme

L'HHV8 est maintenant formellement associé à trois maladies : la MK sous toutes ses formes épidémiologiques, la maladie de Castelman multicentrique (MCM) du sujet infecté par le VIH et, dans une moindre mesure, des sujets non infectés par le VIH (10 à 50 %) et les lymphomes B des séreuses (*primary effusion lymphoma*, PEL).

3.1. HHV8 et primo-infection

Quelques cas de primo-infection symptomatique ont été décrits chez des patients infectés par VIH et chez des transplantés. Les symptômes étaient généraux (fièvre, asthénie, adénopathies, splénomégalie, anomalie hématologique) ou spécifiques (MK).

3.2. HHV8 et maladie de Kaposi (MK)

La MK est une maladie principalement dermatologique caractérisée par des lésions à type de macule, plaque ou nodule, avec parfois des atteintes ganglionnaires et/ou viscérales (tube digestif, arbre bronchique) *(figure 4.1C, voir atlas couleurs page 204)*. C'est une tumeur à caractère opportuniste, d'origine endothéliale, s'accompagnant d'une néoangiogenèse, d'un œdème tissulaire et d'une infiltration lymphoplasmocytaire. Il existe quatre formes épidémiologiques de la maladie de Kaposi : classique, endémique, iatrogène et épidémique associée au VIH. Des anticorps anti-HHV8 sont trouvés chez 80 à 100 % des patients atteints de MK et la séropositivité précède le développement d'une MK.
L'amplification génomique en chaîne (PCR) a mis en évidence des séquences du génome de l'HHV8 dans 100 % des cas de MK, quelle que soit la forme épidémiologique de MK. Les séquences virales sont détectées dans les lymphocytes du sang périphérique (LSP) dans 50 à 70 % des cas chez les patients atteints de MK, et la virémie HHV8 semble un bon reflet de la masse tumorale chez les sujets infectés par le VIH. Chez les malades atteints de MK, des séquences d'HHV8 sont trouvées par PCR dans les organes hématopoïétiques, la prostate, les glandes salivaires, la peau saine et dans le sang. Ces tissus pourraient être le siège d'une infection lytique ou latente de l'HHV8. Dans le sang, il semble, comme pour l'EBV, que les cellules cibles de l'infection par HHV8 soient les lymphocytes B.
Les traitements par associations d'antirétroviraux ont totalement modifié l'évolution de la MK des malades infectés par VIH, avec une disparition presque totale des nouveaux cas de MK chez ces patients et une évolution favorable de la MK. Le suivi de la charge virale HHV8 dans le sang et dans les lésions

de MK a montré que l'amélioration de la MK était associée à une baisse, voire une négativation de la virémie HHV8. Le problème de la MK s'est donc maintenant déplacé vers les transplantations d'organes. L'incidence de la MK après greffe d'organe est très variable, fonction de la prévalence du virus dans les populations générales et va de 4 % (Arabie saoudite) à 0,05 % (région parisienne) et 0,01 % (Allemagne). Parmi les sujets séropositifs pour l'HHV8 avant greffe, 23 à 30 % développeront une MK associée à une réactivation virale due à l'immunosuppression. Quelques cas de MK après greffe rénale en relation avec une contamination par le greffon ont été rapportés, mais ce mécanisme semble minoritaire, du moins dans les pays occidentaux.

3.3. HHV8 et lymphoproliférations

3.3.1. Lymphomes B des séreuses (PEL)

Ces lymphomes surviennent le plus souvent chez les patients infectés par VIH au stade du sida, exceptionnellement chez des patients non infectés par ce virus. Ces lymphomes sont dans les cavités (péricarde, péritoine et plèvre) et n'ont pas tendance à disséminer. Les cellules lymphomateuses n'ont pas de marqueurs spécifiques, mais les études génétiques montrent une absence de réarrangement du gène c-*myc*, une origine B et une clonalité. La majorité des PEL, mais pas tous, sont co-infectés par EBV, suggérant que ces deux virus coopèreraient peut-être dans le processus de transformation maligne. Le génome de l'HHV8 est détecté dans tous les cas et en très nombreux exemplaires (100 à 150 copies/cellule). Des lignées infectées par l'HHV8 et le plus souvent co-infectées par l'EBV ont été obtenues par mise en culture de ces lymphomes. Ce sont les quelques lignées non co-infectées par l'EBV qui ont permis de développer des techniques de sérologie par immunofluorescence indirecte.

3.3.2. Maladie de Castleman multicentrique (MCM)

La MCM est un syndrome lymphoprolifératif rare qui peut survenir chez les patients infectés par VIH. La forme systémique de cette maladie est nommée multicentrique et le type histologique est le plus souvent plasmocytaire. Le génome de l'HHV8 est détecté dans 100 % des cas au sein des lésions de MCM chez les sujets infectés par VIH, mais de façon tout à fait inconstante chez les sujets non infectés par VIH. Au cours des poussées de la maladie, on observe une augmentation de près de 2 logarithmes de la charge virale HHV8 cellulaire dans le sang, ainsi qu'une augmentation significative de la concentration sérique d'IL6 et d'IL10 humaines. Au sein des ganglions atteints, on trouve l'expression de protéines de latence (LNA1) et dans une moindre mesure (10 à 15 %) de protéines lytiques (v-IL6), dans des cellules plasmablastiques du manteau folliculaire. Les cellules exprimant LNA1 ont une restriction des chaînes légères lambda et des IgM, et peuvent évoluer vers la constitution de lymphomes plasmablastiques. Cependant, les études de réarrangement des chaînes des immunoglobulines montrent que les plasmablastes au stade de MCM sont polyclonaux et d'origine pré-germinative.

4. Diagnostic au laboratoire

4.1. Indications

En première intention, la recherche d'anticorps anti-HHV8 est recommandée en cas de suspicion de MK, de MCM ou de PEL, afin d'apporter une aide au diagnostic clinique et/ou anatomocytopathologique *(figure 4.3)*. Dans le cadre de la transplantation, une étude nationale française est en cours afin d'évaluer l'intérêt de la sérologie HHV8 chez les donneurs et receveurs de rein. En deuxième intention, une PCR qualitative sur les LSP, une lésion cutanée ou un épanchement peut être effectuée pour confirmer le résultat de la sérologie. Enfin, une PCR quantitative est intéressante pour évaluer la charge virale HHV8 et orienter le diagnostic ou évaluer l'efficacité d'un traitement. L'étude de la charge virale a permis de montrer que l'amélioration de la MK était associée à une baisse, voire à une négativation de la virémie HHV8.

4.2. Techniques

4.2.1. Diagnostic indirect

La plupart des études séro-épidémiologiques ont utilisé des techniques d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur des lignées de cellules dérivées de PEL. Les techniques d'IFI les plus fiables sont celles faites sans stimulation des cellules. Elles détectent principalement des anticorps dirigés contre la protéine de latence (LANA ou LNA1) codée par l'ORF 73 *(figure 4.4, voir atlas couleurs*

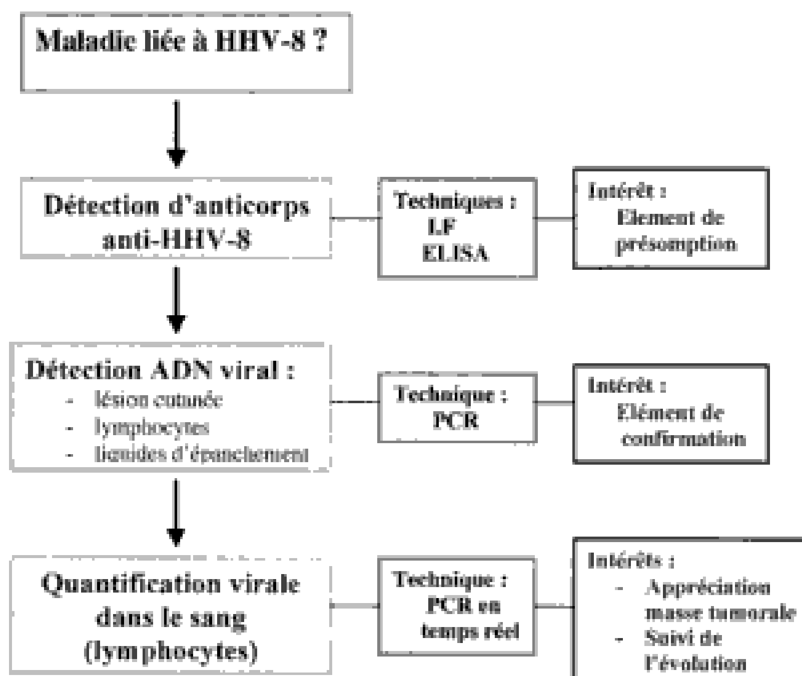


Figure 4.3. Démarche diagnostique dans les infections à HHV8.

page 204). Ces anticorps sont trouvés dans près de 100 % des cas de MK classique et dans 80 % des cas de MK épidémique. Cependant, ces techniques sont « artisanales » et des techniques Elisa utilisant des protéines recombinantes (codées par d'autres gènes de l'HHV8, comme l'ORF65 et l'ORFK8.1) offriront, lorsqu'elles seront disponibles, des possibilités d'automatisation, une mise en œuvre et une utilisation plus facile.
Des techniques de *western blot* ont été développées, mais ne sont utilisées que dans les laboratoires de recherche.

4.2.2. Diagnostic direct

En l'absence de technique d'isolement viral, c'est la détection de l'ADN viral par PCR qui est utilisée. La PCR est faite sur la peau en cas de lésion évoquant une MK, sur les LSP en cas de suspicion de MK, de MCM ou de PEL, sur un épanchement (péritonéal, péricardique, pleural) en cas de suspicion de PEL. Des techniques de PCR quantitative en temps réel récemment développées permettent de suivre la charge virale HHV8 dans le sang et dans les lésions de MK.

5. Traitement

La découverte de l'HHV8 n'a pas entraîné de modifications dans la stratégie thérapeutique de la MK. Il existe des traitements locaux (chirurgie, cryothérapie, radiothérapie, chimiothérapie intralésionnelle) et des traitements généraux (chimiothérapie, immunothérapie) qui sont à discuter en fonction de la gravité de la maladie. Pour les patients infectés par VIH, les traitements antirétroviraux sont proposés en première intention et pour les patients transplantés, un allègement du traitement immunosuppresseur est discuté. Des études de sensibilité in vitro de l'HHV8 ont montré qu'il est sensible aux antiherpétiques, avec des concentrations inhibitrices 50 % (CI50) croissantes pour le cidofovir, le foscavir et le ganciclovir. Cependant, aucune étude à ce jour n'a démontré l'efficacité curative de thérapeutiques antiherpétiques sur la MK. Néanmoins, une étude récente a rapporté une réduction significative de l'incidence de MK chez les malades recevant une prophylaxie secondaire par ganciclovir au décours d'un épisode de rétinite à CMV par rapport à des malades sous placebo.

6. Prévention

6.1. Vaccin

Il n'existe actuellement aucun vaccin disponible.

6.2. Prévention

Dans l'état actuel des connaissances sur la transmission sexuelle de l'HHV8, la prévention repose sur l'éducation sexuelle, l'information et le recours au préservatif. Cependant, des études suggèrent que les moyens classiques de

prévention de l'infection par VIH, comme le préservatif, ont peu d'effets sur l'HHV8, ce qui souligne le rôle de la transmission salivaire (voie orogénitale) comme voie principale de contamination par l'HHV8. En ce qui concerne le risque de contamination par le greffon, les données actuelles suggèrent que ce mode de transmission est faible dans les pays de faible endémie, mais l'intérêt du dépistage de l'infection par HHV8 avant greffe est en cours d'évaluation.

Pour en savoir plus

Antman K, Chang Y. Kaposi's Sarcoma. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1027-38.

Chang et Moore KSHV Laboratory : http ://pathology.cpmc.columbia.edu/C&M/CM_LAB.html

Calvez V, Marcelin AG, Agut H, Dupin N. HHV8 : pouvoir pathogène et épidémiologie. Virologie 2000 ; 4 : 361-70.

Boschff C, Weiss R. KSHV/HHV8. Semin Cancer Biol 1999 ; 9 : 149-231.

Osmond DH, Buchbinder S, Cheng A, et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma-associated *Herpes virus* infection in homosexual men at beginning of and during the HIV epidemic. JAMA 2002 ; 287 : 17-22.

Martin JL, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual Transmission and natural history of human *Herpes virus* 8 infection. N Engl J Med 1998 ; 338 : 948-54.

Pauk J, Huang ML, Brodie S, et al. Mucosal shedding of human *Herpes virus* 8 in Men. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1369-77.

Dukers NH, Renwick N, Prins M, et al. Risk Factors for human *Herpes virus* 8 seropositivity and seroconversion in a cohort of homosexual men. Am J Epidemiol 2000 ; 151 : 213-24.

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 5

Transmission sexuelle du virus d'Epstein-Barr

Jean-Claude Nicolas

Dans les années 1950, Denis Burkitt, travaillant dans un hôpital de Kampala en Ouganda, décrit un lymphome survenant préférentiellement chez l'enfant entre 2 et 14 ans. Burkitt suggère que ce lymphome, appelé plus tard lymphome de Burkitt, puisse être dû à un virus.
Epstein et Barr en Angleterre réussirent à mettre en culture les tissus provenant de tumeurs de Burkitt et démontrent la présence d'un virus qui sera rapidement nommé virus d'Epstein-Barr.
Des études séro-épidémiologiques ultérieures révélèrent que 95 % de la population mondiale sont infectés par ce virus et qu'il était responsable de la mononucléose infectieuse.
Il est maintenant admis que ce virus a un tropisme pour les lymphocytes B et est responsable d'une infection persistante.
Quelques travaux seulement ont signalé le caractère sexuellement transmissible de la maladie. Il faut toutefois rester critique sur les interprétations de ces résultats.

1. Description du virus

Le virus d'Epstein-Barr (EBV ou HHV4 pour *Human herpes virus 4*) appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille *Gammaherpesvirinae*, genre *Lymphocryptovirus (tableau 5.1)*.
C'est un virus à enveloppe à capside icosaédrique *(figure 5.1, voir atlas couleurs page 205)*. Son génome est constitué d'un ADN bicaténaire de 186 kpb. Son génome comprend des séquences terminales répétées de petite taille ainsi que des séquences répétées internes.

2. Physiopathologie de l'infection EBV

Lors de la primo-infection, le virus d'Epstein-Barr pénètre dans l'organisme par la salive et traverse les cellules épithéliales de l'oropharynx, probablement au niveau des amygdales et va par la suite infecter les lymphocytes B qu'il transforme, induisant ainsi leur prolifération *(figure 5.2)*. Chez l'immunocompétent, la mise en place d'une surveillance immunitaire cellulaire et humorale efficace entraîne un contrôle absolu de la prolifération des lymphocytes B et le virus devient latent. Malgré un contrôle strict, il peut y avoir échappement et réactivation de la production virale, ceci ayant comme conséquence une excrétion du virus d'Epstein-Barr au niveau salivaire et probablement au niveau des sécrétions génitales.

3. Clinique

Chez l'immunocompétent, la primo-infection est le plus souvent inapparente. La mononucléose infectieuse est exceptionnelle chez le jeune enfant alors qu'elle est beaucoup plus fréquente chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Les réactivations sont fréquentes, elles s'accompagnent d'une excrétion virale, elles ne sont jamais accompagnées de signes cliniques. Les manifestations

Tableau 5.1. Le virus d'Epstein-Barr dans le groupe des herpèsvirus humains.

Herpesviridae : groupe des herpèsvirus humains				
Désignation internationale	Nomenclature	Sous-famille	Genre	Nom commun
Human herpes virus 1	HHV1	*Alphaherpesvirinae*	*Simplex virus*	*Herpes simplex 1* (HSV1)
Human herpes virus 2	HHV2	*Alphaherpesvirinae*	*Simplex virus*	*Herpes simplex 2* (HSV2)
Human herpes virus 3	HHV3	*Alphaherpesvirinae*	*Varicellovirus*	Virus de la varicelle et du zona
Human herpes virus 4	HHV4	*Gammaherpesvirinae*	*Lymphocryptovirus*	Virus d'Epstein-Barr
Human herpes virus 5	HHV5	*Betaherpesvirinae*	*Cytomégalovirus*	Virus de la maladie des inclusions cytomégaliques
Human herpes virus 6	HHV6	*Betaherpesvirinae*		
Human herpes virus 7	HHV7	*Betaherpesvirinae*		
Human herpes virus 8	HHV8	*Gammaherpesvirinae*	*Rhadinovirus*	

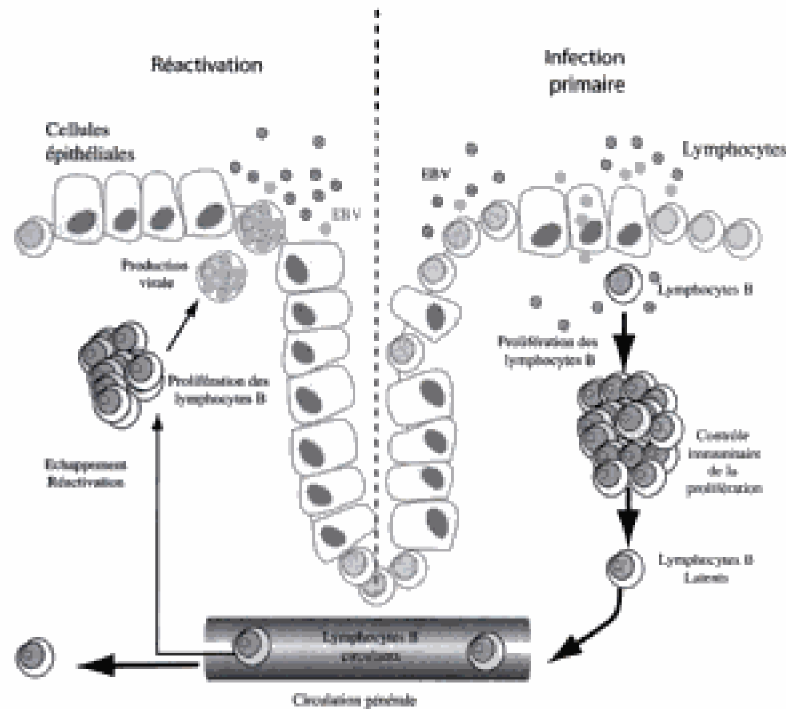


Figure 5.2. Cycle biologique de l'EBV in vivo. **A.**Primo-infection. Le virus entre en contact avec les lymphocytes B. Les lymphocytes B infectés prolifèrent, fabriquent de nouveaux virus, infectent de nouveaux lymphocytes. L'immunité cellulaire contrôle la prolifération et le virus devient latent. **B.**Réactivation. Elle pourra se produire au sein des organes lymphoïdes secondaires par, dans un premier temps, la prolifération transitoire de lymphocytes B, puis la production de particules virales. Cet échappement sera rapidement contrôlé par la réponse immunitaire cellulaire et ne se manifestera chez l'immunocompétent que par une excrétion virale asymptomatique.

malignes décrites chez le sujet immunocompétent sont le carcinome nasopharyngé, le lymphome de Burkitt, la maladie de Hodgkin, les lymphomes à cellules T, les carcinomes gastriques ou pulmonaires. L'association avec le carcinome mammaire est discutée.

Chez l'immunodéprimé, la primo-infection à EBV peut être excessivement grave. Le syndrome de Purtilo est un syndrome lymphoprolifératif survenant chez des garçons ayant un déficit immunitaire lié aux chromosomes X avec évolution mortelle dans un tiers des cas. La survenue de lymphoproliférations malignes chez les sujets transplantés ou infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est de 30 à 50 fois plus fréquente que chez le sujet non immunodéprimé. Il s'agit de lymphomes de Burkitt, lymphomes à grandes cellules, lymphomes immunoblastiques, maladie de Hodgkin, lymphomes cérébraux. Le virus d'Epstein-Barr est aussi associé chez les sujets VIH+ à des léiomyosarcomes.

Enfin, il faut signaler chez le sujet VIH+ la leucoplasie orale chevelue, prolifération tumorale bénigne, siège d'une infection productive chronique des cellules épithéliales de la langue par l'EBV *(figure 5.3)*.

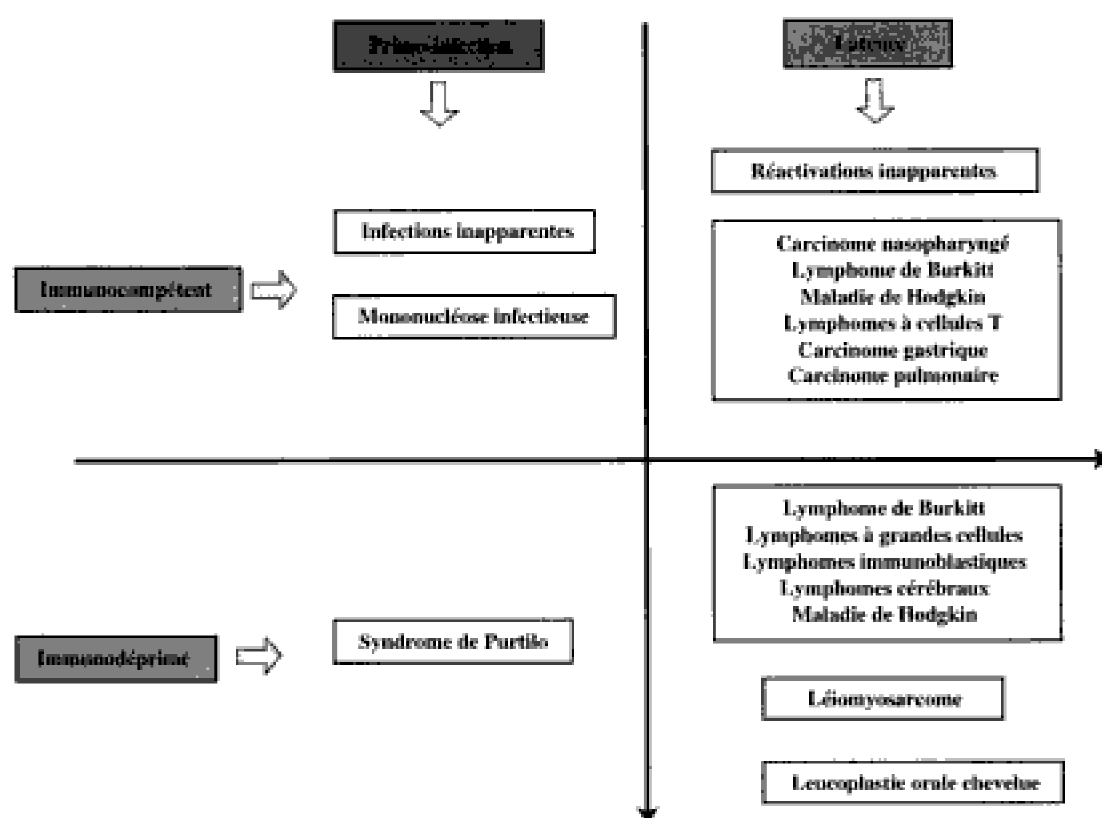


Figure 5.3. Les différentes pathologies associées à l'EBV. Comme dans le cas de tous les herpèsvirus, il faut bien distinguer les signes cliniques survenant au cours de la primo-infection de ceux qui surviennent lorsque l'infection latente est établie. Il faut aussi distinguer les pathologies apparaissant chez le sujet immunocompétent et chez le sujet immunodéprimé.

4. Diagnostic

Le diagnostic virologique direct repose sur la mise en évidence des antigènes ou du génome et/ou sur la détection d'anticorps spécifiques circulants. L'isolement du virus en culture cellulaire n'est qu'exceptionnellement pratiqué. Le diagnostic sérologique est utile pour démontrer une primo-infection virale ou pour mettre en évidence une séropositivité *(figure 5.4)*.

5. EBV et transmission sexuelle

Il est relativement difficile d'analyser le caractère sexuellement transmissible d'un virus qui est responsable d'infection persistante dans 95 % de la population, dont la primo-infection est majoritairement inapparente et les récurrences inexistantes. Néanmoins, on retrouve dans la littérature internationale quelques articles donnant des arguments qui permettraient de classer l'EBV parmi les virus sexuellement transmissibles.

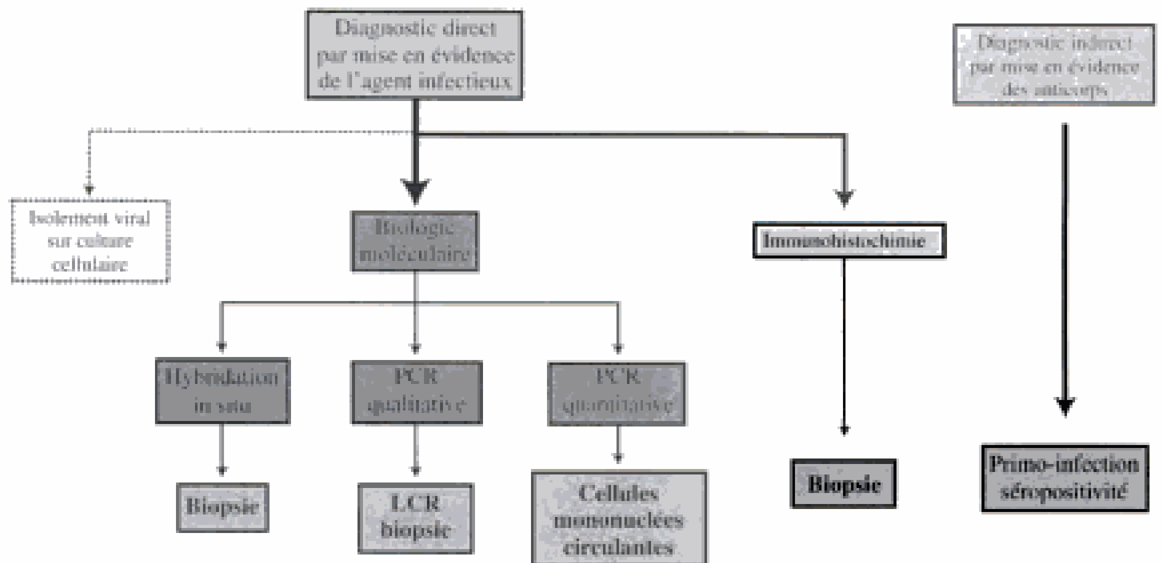


Figure 5.4. Les différentes stratégies du diagnostic virologique d'une infection à virus d'Epstein-Barr.

5.1. Le virus d'Epstein-Barr est présent dans les parois des cavités anogénitales et dans les sécrétions génitales

Récemment, la mise en place de technique de détection et de quantification du virus d'Epstein-Barr par PCR qualitative ou par PCR quantitative en temps réel a largement contribué à préciser la localisation de ce virus dans l'organisme. Ces investigations, en plus de confirmer la présence de ce virus dans la circulation générale et dans la salive, montrent que le virus est détecté aussi bien dans les sécrétions génitales que dans les parois des cavités anogénitales, suggérant que ce compartiment pourrait jouer un rôle dans la transmission d'individu à individu.

5.2. Le virus d'Epstein-Barr est associé à des ulcérations de la région anogénitale

Quelques articles rapportent l'association du virus EBV avec des ulcérations génitales. Ces lésions sont décrites chez des immunocompétents EBV-séropositifs, chez des sujets immunodéprimés, chez des adolescents après mononucléose infectieuse ou chez des sujets ayant eu récemment des relations sexuelles buccogénitales. Le nombre de cas rapportés dans la littérature est faible, probablement en raison de la trop récente utilisation des techniques de détection moléculaire de l'EBV. Certains auteurs vont jusqu'à suggérer que cette atteinte génitale pourrait être, dans certains cas, une première manifestation clinique de la mononucléose infectieuse.

5.3. L'EBV de type 2 semble transmis préférentiellement par voie sexuelle

Les analyses phylogéniques de différentes souches du virus EBV montrent qu'il existe deux génotypes distincts, EBV1 et EBV2, répartis de manière différente dans la population. Globalement, le type 2 est beaucoup plus fréquent chez les homosexuels (36 %) que dans la population générale (6 %). Chez les hétérosexuels, il est détecté chez 15 % de sujets à haut risque de MST, mais jamais chez des sujets à faible risque. Des analyses statistiques multiparamétriques font apparaître une association forte entre la présence du virus EBV de génotype 2 et le nombre de partenaires sexuels. Ces observations sont un argument supplémentaire du caractère sexuellement transmissible du virus EBV.

6. Conclusion

S'il est maintenant admis que le virus d'Epstein-Barr est présent en quantité non négligeable dans les sécrétions génitales ou dans les cavités anogénitales et qu'il peut être responsable d'ulcérations génitales, la mise en évidence de transmission directe semble difficile à établir. Néanmoins, des études épidémiologiques chez des patients à haut risque de transmission vénérienne (homosexuels et hétérosexuels) indiquent que le virus EBV de génotype 2 pourrait être transmis par cette voie. Les répercussions cliniques de cette transmission sont pratiquement inexistantes et se limiteraient éventuellement à quelques cas d'ulcérations génitales. La mise à disponibilité récente d'investigations moléculaires pour la recherche du virus d'Epstein-Barr devrait permettre de mieux préciser le caractère sexuellement transmissible de ce virus ainsi que les conséquences cliniques qui en découlent.

Pour en savoir plus

Andersson-Ellstrom A, Bergstrom T, Svennerholm B, Milsom I. Epstein-Barr virus DNA in the uterine cervix of teenage girls. Acta Obstet Gynecol Scand 1997 ; 76 : 779-83.

Van Baarle D, Hovenkamp E, Dukers NH, Renwick N, Kersten MJ, Goudsmit J, et al. High prevalence of Epstein-Barr virus type 2 among homosexual men is caused by sexual transmission. J Infect Dis 2000 ; 181 : 2045-9.

Brown ZA, Stenchever MA. Genital ulceration and infectious mononucleosis : report of a case. Am J Obstet Gynecol 1977 ; 127 : 673-4.

Enbom M, Strand A, Falk KI, Linde A. Detection of Epstein-Barr virus, but not *human herpes virus 8*, DNA in cervical secretions from Swedish women by real-time polymerase chain reaction. Sex Transm Dis 2001 ; 28 : 300-6.

Hudson LB, Perlman SE. Necrotizing genital ulcerations in a premenarcheal female with mononucleosis. Obstet Gynecol 1998 ; 92 : 642-4.

Israele V, Shirley P, Sixbey JW. Excretion of the Epstein-Barr virus from the genital tract of men. J Infect Dis 1991 ; 163 : 1341-3.

McKenna G, Edwards S, Cleland H. Genital ulceration secondary to Epstein-Barr virus infection. Genitourin Med 1994 ; 70 : 356-7.

Naher H, Gissmann L, Freese UK, Petzoldt D, Helfrich S. Subclinical Epstein-Barr virus infection of both the male and female genital tract-indication for sexual transmission. J Invest Dermatol 1992 ; 98 : 791-3.

Naher H, Lenhard B, Wilms J, Nickel P. Detection of Epstein-Barr virus DNA in anal scrapings from HIV-positive homosexual men. Arch Dermatol Res 1995 ; 287 : 608-11.

Portnoy J, Ahronheim GA, Ghibu F, Clecner B, Joncas JH. Recovery of Epstein-Barr virus from genital ulcers. N Engl J Med 1984 ; 311 : 966-8.

Sisson BA, Glick L. Genital ulceration as a presenting manifestation of infectious mononucleosis. J Pediatr Adolesc Gynecol 1998 ; 11 : 185-7.

Sixbey JW, Lemon SM, Pagano JS. A second site for Epstein-Barr virus shedding : the uterine cervix. Lancet 1986 ; 2 : 1122-4.

Taylor Y, Melvin WT, Sewell HF, Flannelly G, Walker F. Prevalence of Epstein-Barr virus in the cervix. J Clin Pathol 1994 ; 47 : 92-3.

Taylor S, Drake SM, Dedicoat M, Wood MJ. Genital ulcers associated with acute Epstein-Barr virus infection. Sex Transm Infect 1998 ; 74 : 296-7.

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 6

Virus de l'immunodéficience humaine

Philippe Vande Perre

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est l'agent étiologique du sida. Il est responsable depuis une vingtaine d'années d'une pandémie particulièrement meurtrière. On estime actuellement que 40 millions de personnes dans le monde sont infectées par le virus et 25 millions en sont décédées. D'ici la fin de cette décennie, le chiffre de 100 millions de personnes infectées depuis le début de l'épidémie aura probablement été atteint. Particulièrement implantée en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est, l'épidémie n'épargne aucune région du globe, se développant de manière explosive dans certains pays d'Afrique australe ou, plus près de nous, dans des pays de l'ex-URSS.
Bien que la transmission par voie sanguine joue un rôle important dans la propagation du virus, c'est surtout la transmission par voie sexuelle qui joue un rôle de premier plan dans l'évolution de la pandémie.

1. Le virus

Le VIH est un virus de la famille des *Retroviridae* et du genre *Lentivirus*, responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Il s'agit d'un virus ayant un tropisme particulier pour les lymphocytes T CD4+, les monocytes/macrophages et les cellules de la lignée dendritique. Morphologiquement, les particules virales d'environ 120 nm se caractérisent par un noyau central icosaédrique contenant deux molécules d'ARN et diverses enzymes, dont la transcriptase inverse et l'intégrase, entouré par une enveloppe constituée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont enchâssées des glycoprotéines. Le cycle de réplication virale *(figure 6.1)* est très complexe et débute par une phase d'attachement de la particule virale à la membrane cellulaire, de la reconnaissance conjointe du récepteur cellulaire CD4 et d'un récepteur de chémokines (tel que CCR5 ou CXCR4), suivi de la fusion de la membrane cellulaire avec l'enveloppe virale et de l'entrée du virus dans le cytoplasme. De manière caractéristique chez les *Retroviridae*, le cycle réplicatif inclut une étape de transcription inverse de l'ARN viral en ADN et d'intégration de cet ADN proviral dans le génome de la cellule hôte. En fin de cycle, le largage de nouvelles particules virales par la cellule productrice se fait par bourgeonnement. Cette phase s'accompagne du piégeage dans l'enveloppe virale de constituants cellulaires de la membrane plasmique de la cellule productrice.
Bien que la réplication du VIH soit très active pendant toute la durée de l'infection, en particulier dans les organes lymphoïdes, la pathogenèse est un processus lent, aboutissant généralement à l'apparition de symptômes et au sida après plusieurs années (5 à 10 ans). Les premières phases de l'infection sont caractérisées par une réplication virale rapide concrétisée par une charge virale (mesurée par la quantité d'ARN viral) élevée dans le compartiment vasculaire. Les réponses immune, humorale et cellulaire (lymphocytes T cytotoxiques) contribuent ensuite à faire chuter cette charge virale en quelques semaines. Pendant la phase chronique, asymptomatique de l'infection, la charge virale circulante va rester relativement faible pour s'élever secondairement simultanément à la déplétion des lymphocytes T CD4+ et à l'apparition de symptômes.

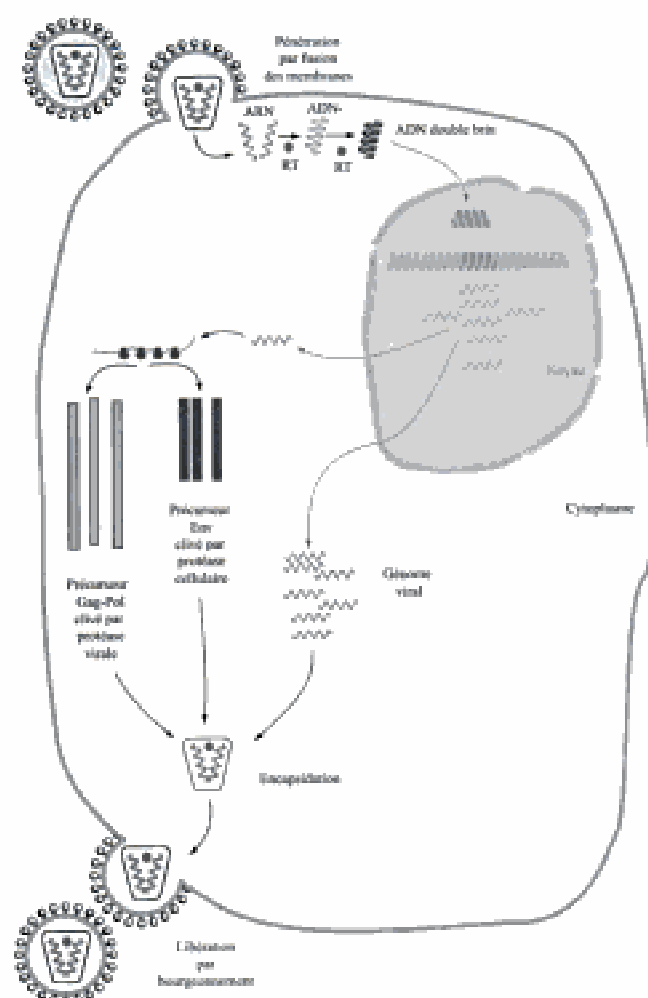


Figure 6.1. Cycle réplicatif du VIH.

Le VIH est caractérisé aussi par une extraordinaire variabilité. Celle-ci trouve son origine dans trois phénomènes : un taux important d'erreurs de la transcriptase inverse (en moyenne, une mutation par génome incorporé, soit 9 200 nucléotides), un taux de réplication très élevé (en moyenne, dix milliards de particules virales produites quotidiennement par individu infecté) et un pouvoir recombinogène de la transcriptase inverse. Ces trois phénomènes font que d'innombrables variants (*quasi species*) s'accumulent chez un même individu au cours de l'infection. Deux types de VIH ont été décrits dont l'organisation génomique est synthétisée dans la *figure 6.2*. Par rapport au VIH de type 1 (VIH1), le plus prévalent, le VIH de type 2 (VIH2), présent principalement en Afrique de l'Ouest, est caractérisé par une moindre transmissibilité, un moindre pouvoir pathogène et une charge virale circulante plus basse. Le VIH1 peut être défini en groupes génétiquement distincts : le groupe M (« Majeur »), le groupe O (pour *Outlier*) et le groupe N (ni « M », ni « O »). On distingue aussi un nombre important de sous-types purs et de formes recombinantes. L'origine animale des VIH est actuellement avérée, il s'agit du Sootey Mangabey pour le VIH2 et, selon toute vraisemblance, des chimpanzés pour les VIH1.

De nombreuses molécules antirétrovirales sont disponibles ou en développement *(tableau 6.1)*. Celles-ci, administrées en combinaison, sont capables de réduire considérablement la réplication virale et la déplétion des cellules $CD4^+$ et ont amélioré le pronostic de l'infection.

Tableau 6.1. Molécules antirétrovirales disponibles et en développement*.

• Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
Zidovudine (Retrovir®)
Didanoside (Videx®)
Zalcitabine (Hivid®)
Stavudine (Zerit®)
Lamivudine (Epivir®)
Abacavir (Ziagen®)
Combivir (zidovudine-lamivudine)
Trizivir (zidovudine-lamivudine-abacavir)
DAPD
Emtricitabine (FTC)

• Analogue nucléotidique inhibiteur de la transcriptase inverse
Ténofovir (Viread®)

• Inhibiteurs de l'entrée du VIH
PRO 542 (inhibiteur de l'attachement)
AMD-3100 (inhibiteur du CXCR4)
SC-351125 (inhibiteur du CCR5)
Enfuvirtide (Fuzeon®) (inhibiteur de fusion)
T-1249 (inhibiteur de fusion)

• Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
Névirapine (Viramune®)
Efavirenz (Sustiva®)
Delavirdine (Rescriptor®)
Emvirine
Capravirine
TMC120
DPC083

• Inhibiteurs de la protéase
Saquinavir
Saquinavir-HCG (Invirase®)
Saquinavir-SGC (Fortovase®)
Ritonavir (Norvir®)
Indinavir (Crixivan®)
Nelfinavir (Viracept®)
Amprenavir (Agenerase®)
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®)
Tipranavir
Atazanavir (Reyataz®)

*En italique : molécules ou classes de molécules en développement, non commercialisées.

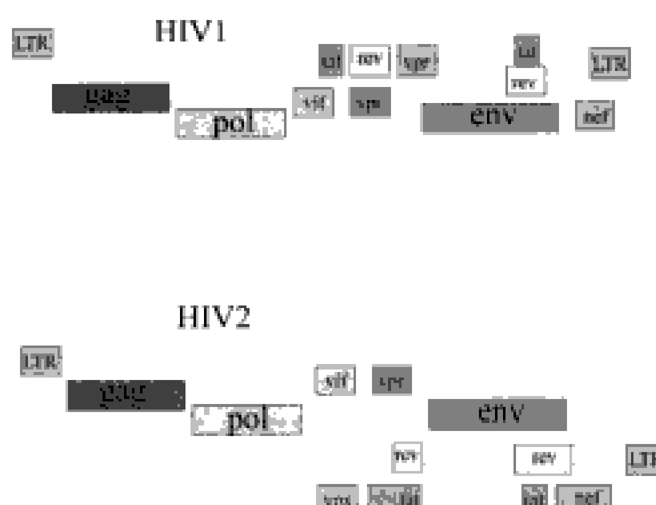


Figure 6.2. Organisation génomique du VIH1 et du VIH2.

2. Épidémiologie mondiale de l'infection à VIH

À la fin du mois de décembre 2001, l'Onusida et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimaient à 40 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH/sida de par le monde, dont 17,6 millions de femmes et 2,7 millions d'enfants de moins de 15 ans *(tableau 6.2)*. Chaque jour, 14 000 personnes dont 7 000 femmes acquièrent l'infection. Quatre-vingt-quinze pour cent d'entre eux vivent dans un pays en développement. On estime généralement que 75 à 85 % des infections par le VIH résultent d'une transmission sexuelle, ce qui en fait l'infection virale sexuellement transmise la plus dévastatrice de l'histoire de l'humanité. En dépit de nombreuses recherches sur la transmission sexuelle du VIH, de nombreuses zones d'ombre demeurent dans notre compréhension de la physiopathogenèse de la transmission sexuelle du VIH, de ses déterminants et des moyens de prévention.

Tableau 6.2. Situation de la pandémie de VIH/sida dans le monde en décembre 2001.

Nombre de personnes vivant avec le VIH/sida	Total Adultes Femmes Enfants	40 millions 37,2 millions 17,6 millions 2,7 millions
Nouveaux cas d'infections survenus en 2001	Total Adultes Femmes Enfants	5 millions 4,3 millions 1,8 million 800 000
Décès dus au sida en 2001	Total Adultes Femmes Enfants	3 millions 2,4 millions 1,1 million 580 000

Source : Onusida/OMS, Le point sur l'épidémie de sida, décembre 2001.

3. Quantification du risque de transmission

D'une manière générale, la probabilité de la transmission du VIH est relativement plus faible par contact sexuel que par la voie sanguine ou de la mère à l'enfant *(figure 6.3)*. Des résultats très contradictoires ont été rapportés concernant l'estimation du risque de transmission sexuelle de l'homme à la femme et de la femme à l'homme. La plupart des études ont conclu à un risque de transmission par exposition sexuelle deux à huit fois supérieur de l'homme à la femme [9 pour 10 000 (IC 95 % : 5 à 10 pour 10 000)] versus de la femme à l'homme. Une étude récente, réalisée sur de grands effectifs en Ouganda, suggère cependant un risque de transmission similaire de l'homme à la femme et de la femme à l'homme (12,0 pour 100 personnes/années versus 11,6 pour 100 personnes/années). Dans cette étude, le meilleur facteur prédictif de la transmission était la charge virale plasmatique, aucun cas de transmission n'étant observé à partir de sujets ayant moins de 1 500 copies d'ARN viral par mL de plasma. Un contact sexuel réceptif anal semble cependant clairement associé à un risque plus important de transmission qu'un contact pénivaginal, avec un risque par exposition estimé à 82 pour 10 000 (IC 95 % : 24 à 276 pour 10 000).
La rareté de la transmission du VIH par exposition orale semble être principalement liée à l'effet protecteur de la forte hypotonicité de la salive et de son effet lytique sur les leucocytes ainsi qu'à l'action de substances salivaires anti-infectieuses. Bien que la transmission par contact bucco-génital ait été démontrée, la probabilité de transmission par ce type de contact n'a pas pu être estimée mais semble infime.

4. Présence du VIH dans les sécrétions génitales

4.1. Chez la femme

En l'absence de traitement antirétroviral, le VIH est détectable dans les sécrétions cervicovaginales de 75 % des femmes infectées. Ce taux de détection

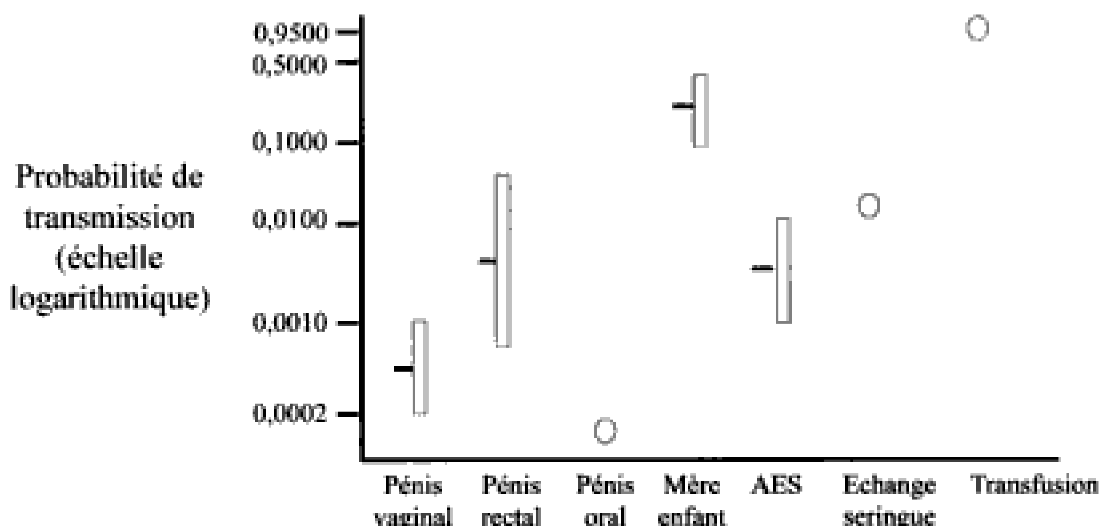


Figure 6.3. Risque de transmission du VIH.

chute à 59 % chez les femmes sous traitement antirétroviral incluant un inhibiteur de protéase, et à 52 % chez celles traitées avec un schéma n'en incluant pas. Quatre-vingts pour cent des femmes ayant une charge virale circulante détectable ont aussi une charge virale génitale détectable. D'une manière générale, la probabilité de détecter le VIH dans les sécrétions cervicovaginales triple pour chaque augmentation d'un $\log_{10}$ de la charge virale plasmatique. Cependant, un tiers des femmes ayant une charge virale circulante non détectable présente une excrétion génitale d'ARN du VIH. Ceci indique clairement que le compartiment génital de la femme représente un micro-environnement permettant une réplication virale indépendante du compartiment vasculaire. Les facteurs associés à la charge virale génitale chez la femme sont le taux de lymphocytes CD4, la charge virale plasmatique, une ectopie ou une inflammation cervicale, l'utilisation de contraceptifs oraux ou injectables, la grossesse, un déficit en vitamine A et une co-infection avec d'autres infections sexuellement transmises (IST). Cependant, à la différence de la compartimentalisation observée chez l'homme, qui est principalement basée sur des déterminants anatomiques, immunologiques et microbiologiques, la compartimentalisation chez la femme est modulée aussi par des facteurs hormonaux.

L'excrétion cervicovaginale du VIH n'est pas constante pendant le cycle menstruel *(figure 6.4)*. La charge virale génitale mesurée par lavage vaginal ou par *cytobrush* est maximale pendant la période des menstruations, pour décliner pendant la phase folliculaire et augmenter ensuite progressivement pendant la phase lutéale. Cette charge virale génitale élevée pendant les menstruations peut être expliquée par des facteurs hormonaux. Les hormones stéroïdiennes sont en effet capables de se lier à un élément régulateur de la séquence *long terminal repeat* (LTR) du génome du VIH1, entraînant une régulation positive de la transcription du VIH. De plus, cette augmentation de la charge virale

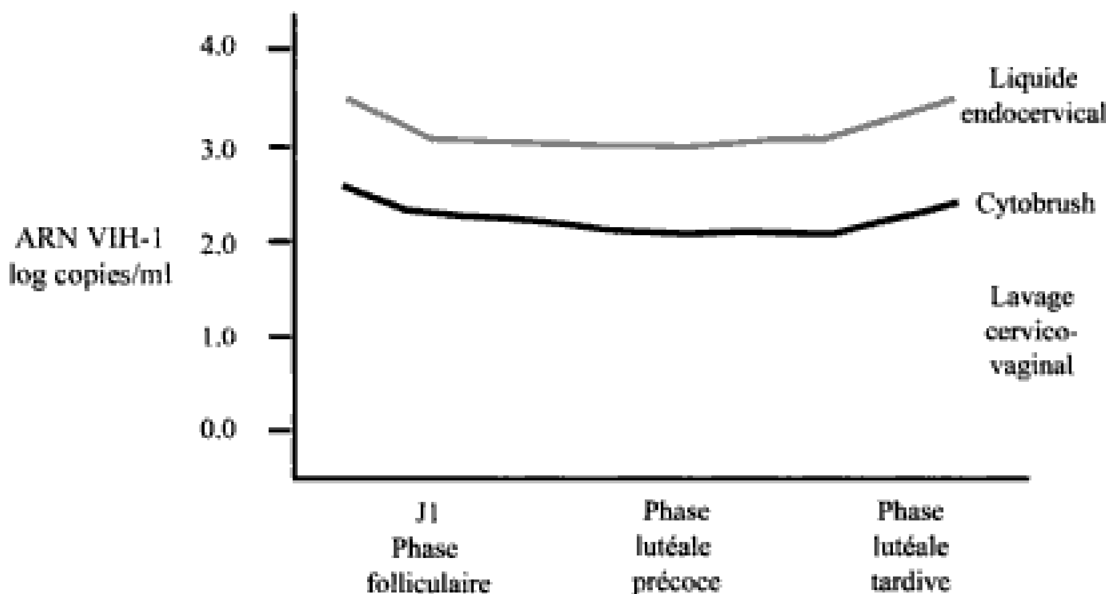


Figure 6.4. Évolution de la charge virale cervicovaginale au cours du cycle menstruel (d'après Reichelderfer et al.).

génitale pendant les menstruations correspond à une augmentation significative de la sécrétion génitale de cytokines chez la femme infectée par le VIH. En revanche, la charge virale mesurée dans le liquide endocervical est la plus élevée pendant la phase lutéale tardive (la semaine précédant les menstruations). Pendant cette période, elle est même supérieure à la charge virale sanguine. En revanche, le cycle menstruel n'a pas d'effet sur la charge virale sanguine.

4.2. Chez l'homme

Le liquide séminal est constitué d'un mélange complexe de spermatozoïdes, de précurseurs de cellules germinales, de lymphocytes T, de macrophages et de cellules épithéliales. La concentration du VIH dans le liquide séminal est le facteur le plus prédictif de la transmission sexuelle. Les charges virales sanguines et séminales sont positivement corrélées. D'une manière générale, la charge virale séminale est un $\log_{10}$ inférieure à celle mesurée dans le sang des mêmes individus. Certains hommes présentent cependant une concentration en ARN-VIH dans le liquide séminal considérablement supérieure à celle mesurée dans leur sang. Les bases physiologiques de ce statut d'hypersécréteur VIH sont encore mal connues, bien qu'il ait pu être associé chez certains patients à la co-existence d'une inflammation urétrale.

La caractérisation des quasi-espèces présentes dans les compartiments vasculaires et séminaux, par une technique dérivée de l'étude de la mobilité des hétéroduplexes *(heteroduplex tracking assay)*, a clairement confirmé qu'il existe bien une compartimentalisation de la réplication virale. Cette compartimentalisation est en partie anatomique. Il a été démontré en effet chez des sujets vasectomisés qu'une part importante du VIH présent dans le liquide séminal est excrétée en aval du vas deferens.

Malgré quelques notables exceptions, le traitement antirétroviral suppresseur semble efficace à réduire la charge virale séminale. Il permet aussi de mitiger l'effet des urétrites sur la charge virale génitale. Cependant, en cas de suppression imparfaite de la charge virale sanguine par le traitement antirétroviral, un portage important du VIH dans le sperme est observé concomitamment à la survenue d'une urétrite, ce qui accroît les risques de transmission du VIH, y compris de variants résistant aux antirétroviraux.

Le compartiment génital masculin constitue un réservoir proviral latent chez les sujets traités par une thérapie antirétrovirale suppressive.

5. Porte d'entrée du virus

La différence de risque de transmission entre un contact péni-rectal et péni-vaginal est explicable en partie par l'architecture des tissus rencontrés par le virus. La muqueuse rectale est en effet constituée d'une simple couche de cellules épithéliales cylindriques particulièrement aptes à l'adsorption et au transport d'antigènes et de molécules diverses. Ces cellules sont intimement solidarisées par des jonctions serrées. Il a été longtemps suggéré que le passage à travers la muqueuse rectale survenait principalement à l'occasion de

microlésions impliquant soit directement les cellules épithéliales cylindriques, soit un déficit des jonctions serrées, mettant en contact le virus avec les cellules inflammatoires dans la *lamina propria* ou les espaces inter-épithéliaux de la sous-muqueuse.

On sait depuis peu que, en l'absence de lésion anatomique, le VIH peut adhérer à la cellule épithéliale colique ou rectale, via l'interaction entre la gp 120 virale et un récepteur membranaire de la famille du galacosyl céramide. Ce récepteur, alternatif au récepteur CD4 pour l'entrée du VIH dans la cellule, coexiste en effet avec le co-récepteur CCR5 mais non avec le CXCR4 à la surface des cellules épithéliales intestinales. Le virus sera internalisé dans une microvésicule, transporté à l'intérieur de la cellule, par un mécanisme appelé transcytose, vers la partie basale, et externalisé ensuite en contact direct avec la sous-muqueuse où seront rencontrés des lymphocytes T, des macrophages et des cellules dendritiques. Les cellules épithéliales présentent cependant sur leur surface apicale une couche épaisse de glycoprotéines membranaires d'environ 500 nm d'épaisseur, le glycocalix, qui assure une protection relative en minimisant les interactions potentielles entre la gp 120 du VIH et le galactosyl céramide membranaire. Certaines cellules épithéliales très différenciées, les cellules M, sont particulièrement compétentes pour assurer la transcytose *(figure 6.5)*. Ces cellules constituent chez l'homme environ 2 % de la population cellulaire des plaques de Peyer. Elles ne disposent ni de glycocalix ni de bordure en brosse. L'environnement sous-muqueux des plaques de Peyer est particulièrement riche en cellules immunitaires, ce qui en fait aussi une porte d'entrée vraisemblable du VIH.

L'urètre masculin est constitué d'un épithélium cylindrique pseudostratifié, le méat urinaire étant recouvert d'un épithélium multistratifié. La muqueuse du gland et du prépuce est particulièrement riche en cellules de Langerhans. Des études d'inoculation du virus de l'immunodéficience simienne (SIV) au macaque ont montré que ce virus traverse facilement l'épithélium stratifié, même intact, du gland et du prépuce.

Il s'agit de souligner que les amygdales et les tissus adénoïdes des voies respiratoires supérieures possèdent des cellules ayant une morphologie et une fonctionnalité très comparables aux cellules M. De plus, la couche lymphoépithéliale du tissu adénoïde se trouve en très étroite proximité avec des cellules immunitaires compétentes. Ces tissus pourraient donc constituer la porte d'entrée privilégiée du VIH lors de contacts orogénitaux. Il a été démontré par inoculation non traumatique d'amygdale de macaque par du SIV que, chez le singe, ces tissus constituent une porte d'entrée au SIV.

Le vagin et l'exocol sont couverts d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé d'une épaisseur de 150 à 200 nm. Ces cellules ne sont pas solidarisées entre elles par des jonctions serrées, mais constituent de multiples couches protectrices. De plus, les couches les plus superficielles desquament en permanence, ce qui assure une barrière protectrice supplémentaire. Des cellules de Langerhans (cellules dendritiques intra-épithéliales) sont disséminées parmi ces cellules épithéliales. Par contraste, la muqueuse endocervicale est constituée d'un épithélium cylindrique simple sécrétant du mucus. Aucun mécanisme de transcytose n'a jamais pu être démontré dans ces cellules endocervicales. Il semble que les cellules cervicales primaires soient réfractaires à l'infection par le VIH.

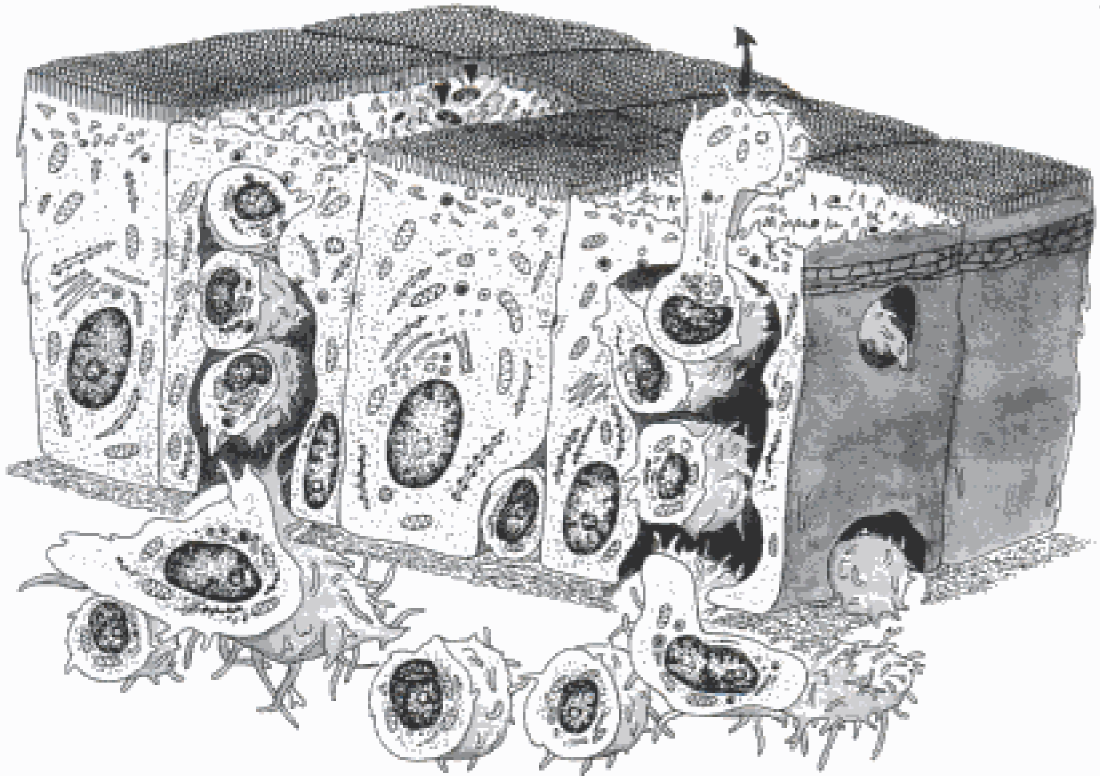


Figure 6.5. Représentation schématique de cellules M entourées d'entérocytes. L'absence de bordure en brosse et de glycocalix, le mécanisme de transcytose ainsi que l'existence d'une invagination de la membrane basolatérale favorisent l'internalisation d'éléments contenus dans la lumière intestinale et le contact avec les lymphocytes et les macrophages de la sous-muqueuse (Reproduit de : Savidge TC. The life and times of an intestinal M-cell. Trends Microbiol 1996 ; 4 : 301-6, avec l'autorisation d'Elsevier Science).

6. Dissémination tissulaire du VIH après transmission sexuelle

Après le passage du VIH à travers la muqueuse vaginale ou rectale, la dissémination du virus vers les tissus sous-muqueux et, enfin, vers les ganglions lymphatiques connexes, repose essentiellement sur les cellules dendritiques. La sous-muqueuse contient un nombre important de cellules qui sont potentiellement des cibles de choix pour le VIH : lymphocytes T activés ou mémoires, macrophages, cellules dendritiques. Plusieurs travaux, portant sur des explants cervicovaginaux humains ou sur l'inoculation de primates, concordent à montrer que les cellules dendritiques et les macrophages sont le plus souvent les premières cellules infectées après que le virus a traversé la barrière muqueuse. En ce qui concerne l'infection par le VIH, ces cellules sont à la fois un effecteur majeur de la compétence immunitaire, compromise par l'infection, et un relais d'une exceptionnelle efficacité pour le VIH dans son invasion tissulaire. Alors que les cellules T jouent un rôle majeur dans la résistance aux infections, ce rôle est gravement compromis en l'absence d'instructions fournies par les cellules dendritiques. En effet, les cellules dendritiques convertissent les antigènes de cellules étrangères ou de microorganismes en courts peptides qui,

associés aux composants du complexe majeur d'histocompatibilité, forment un complexe intracellulaire qui est présenté à la surface de la membrane plasmique. Ce complexe sert de ligand au récepteur cellulaire T (TCR) spécifique de l'antigène.
Très récemment, il a été démontré qu'un ligand spécifique aux cellules dendritiques, le DC-SIGN, est impliqué dans la facilitation du transfert du VIH entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T *(figure 6.6)*. Le récepteur DC-SIGN, appartenant à la famille des ICAM-3 non intégrines, et son homologue proche DC-SIGNR, sont présents en très grande concentration sur les cellules dendritiques des espaces interfolliculaires et dans la sous-muqueuse du dôme épithélial des plaques de Peyer. DC-SIGN est exprimé sur les cellules dendritiques de la sous-muqueuse rectale, ainsi qu'à la surface de cellules

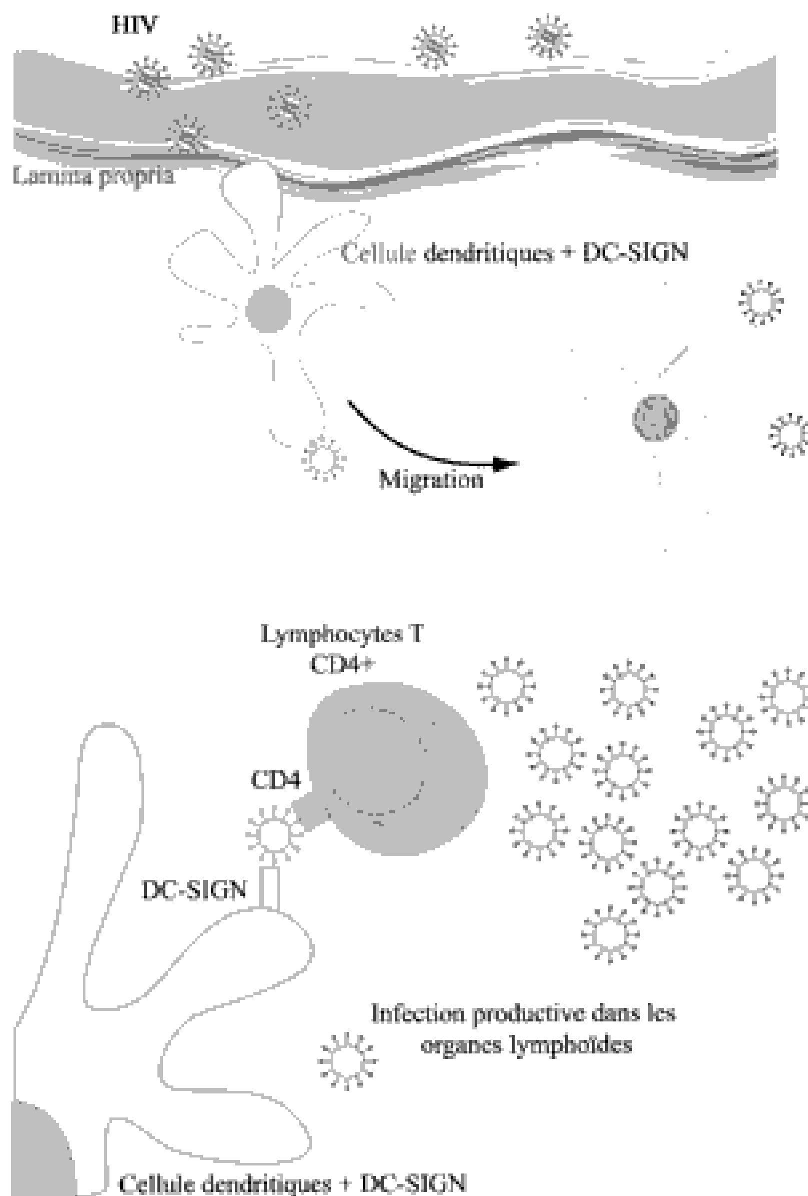


Figure 6.6. Capture du VIH1 par le récepteur de type non intégrine DCSIGN à la surface de cellules dendritiques et transfert à un lymphocyte T CD4+ (d'après Geijtenbeek et al.).

endothéliales de l'appareil digestif. Dans la sous-muqueuse vaginale, les cellules de Langerhans n'expriment pas DC-SIGN, qui est cependant retrouvé de manière significative à la surface des cellules dendritiques sous-épithéliales de la *lamina propria*.
Le passage du VIH à travers la muqueuse génitale et son drainage vers un ganglion lymphatique est un phénomène d'une extraordinaire rapidité. Dans un essai d'inoculation vaginale non traumatique du SIV au macaque, une infection des macrophages et des cellules dendritiques intra-épithéliales et dans la *lamina propria* de la sous-muqueuse a été démontrée une heure à peine après le contact vaginal. Le ganglion lymphatique contigu est contaminé dans les 18 heures qui suivent l'exposition vaginale.

7. Facteurs influençant la transmission

Comme pour toute infection, l'acquisition sexuelle du VIH sera déterminée par la conjonction de facteurs liés au virus, à l'hôte, ainsi qu'à son environnement. L'infectiosité, c'est-à-dire la propension qu'a une personne infectée à transmettre le virus, ainsi que la susceptibilité de l'hôte, c'est-à-dire la propension d'une personne non infectée à acquérir l'infection après exposition, sont liées à de multiples facteurs. Certains de ces facteurs influencent à la fois l'infectiosité et la susceptibilité, certains sont liés uniquement au caractère muqueux de la transmission sexuelle, d'autres à tous les modes de transmission du VIH *(tableau 6.3)*. Le côté multifactoriel de la transmission sexuelle du VIH se reflète dans l'extraordinaire hétérogénéité du risque individuel de contamination : l'acquisition du VIH par un contact sexuel unique a été rapportée alors que des observations confirment, dans certains cas, l'absence de transmission au sein de couples sérodifférents pratiquant pendant de nombreuses années des rapports sexuels non protégés.

7.1. Stade de l'infection

L'infection primaire, c'est-à-dire la période s'écoulant entre le contact avec le virus et l'apparition d'une réponse humorale détectable, est caractérisée par une phase de réplication virale intense. Une charge virale sanguine élevée est associée à une charge virale élevée dans les sécrétions génitales et avec une infectiosité accrue. La fréquence d'infections primaires explique pour une large part le fait que, dans les épidémies débutantes, le risque estimé de transmission par contact sexuel soit plus important que dans des épidémies installées. Le caractère explosif de certaines épidémies, comme en Afrique australe, est expliqué par la conjonction d'un nombre important d'infections primaires associées à d'autres facteurs d'infectiosité (dont la circulation d'IST) et d'un nombre important de partenaires sexuels simultanés.
Alors que la phase asymptomatique ou paucisymptomatique de l'infection par le VIH se caractérise par une réduction de la charge virale circulante, l'apparition des signes et symptômes associés au VIH s'accompagne d'une augmentation importante de la charge virale circulante et, souvent, d'une évolution vers un phénotype viral plus virulent. Cette phase symptomatique de la mala-

Tableau 6.3. Facteurs biologiques influençant l'infectiosité et la susceptibilité de l'hôte relatives à la transmission sexuelle du VIH (d'après R. A. Royce et al.).

Facteurs biologiques	Facteurs liés à l'hôte		
	Concentration du VIH dans les sécrétions génitales	Infectiosité	Susceptibilité
Infection primaire	+++	+++	Non applicable
Stade avancé de l'infection	+++	+++	Non applicable
Mutation des gènes des récepteurs de chémokines	?	?	– – –
Inflammation locale ou infection génitale (sexuellement transmise ou non)	++	++	++
Déficit en vitamine A	++	+ ?	+ ?
Ectopie cervicale	++	+ ?	++
Circoncision	?	– – ?	– – ?
Méthodes de contraception :			
– Préservatif masculin ou féminin	Non applicable	– – –	– – –
– Hormonale	+	?	?
– Spermicide	– ?	– – ?	– – ?
– Dispositif intra-utérin	?	?	+
Menstruations	++	++	+
Traitement antirétroviral	– –	– –	– ?
Facteur diminuant le pH cervicovaginal	– ?	– ?	– ?
Activation immune	+ ?	+	+
Traumatisme génital	+ ?	++	++
Grossesse	+	+ ?	+ ?

die est associée à un risque de transmission par contact sexuel 6 à 18 fois plus important que dans la phase asymptomatique.

7.2. Susceptibilité génétique de l'hôte

La susceptibilité de l'hôte est liée pour une part importante à sa compétence immunitaire et à des facteurs génétiques. On estime qu'environ un tiers des

individus exposés par contact sexuel à des faibles inoculums de VIH développent une réponse immune cellulaire et/ou humorale locale (de type IgA) sans acquisition d'une infection chronique et d'une séroconversion. Une délétion homozygote dans le gène codant pour le récepteur CCR5 (récepteur de chémokine), utilisé comme co-récepteur par le VIH pour pénétrer dans les cellules susceptibles, est associée avec une résistance à l'acquisition de l'infection. L'homozygotie Δ32-CCR5 est présente dans environ 1 % de la population caucasienne aux États-Unis et en Europe, est beaucoup plus rare dans la population afro-américaine et est virtuellement absente dans les populations africaines étudiées jusqu'ici. En Europe, la distribution de la délétion Δ32-CCR5 répond à un net gradient en fonction de la latitude. L'expression hétérozygote de la délétion Δ32-CCR5, ainsi que d'autres polymorphismes de gènes codant la SDF *(stromal cell-derived factor)* d'autres récepteurs de chémokines ou leurs promoteurs, et certains types HLA sont associés à une évolution clinique et immunologique plus lente de l'infection.

7.3. Infections génitales

La présence d'une infection génitale ulcérative (herpès génital, syphilis, chancre mou) ou non ulcérative (infections à *Chlamydia trachomatis, Nesseiria gonnorhea, Candida, Mycoplasma hominis,* vaginose bactérienne, trichomoniase, etc.) est associée à une augmentation du risque relatif pour l'infection à VIH de 1,5 à 7,0. Elle affecte à la fois l'infectiosité et la susceptibilité de l'hôte au VIH.

L'augmentation de la susceptibilité de l'hôte peut être due à l'afflux de cellules inflammatoires dans le compartiment génital mais aussi à un effet direct de l'agent incriminé. Par exemple, *Treponema pallidum* induit à la surface de monocytes humains l'expression de CCR5, un cofacteur essentiel pour l'entrée du VIH dans les cellules. De même, *Mycoplasma hominis* est capable d'augmenter la réplication du VIH par régulation positive du LTR, médiée par la voie du facteur nucléaire NF kappa B. De plus, une excrétion génitale importante de *tumor necrosis factor* α et d'interleukine 1β, favorisant la transmission du VIH, accompagne certaines infections génitales, telles que la vaginose bactérienne.

Les IST peuvent augmenter le portage sexuel et la charge virale du VIH dans les sécrétions génitales par plusieurs mécanismes : augmentation locale de la réplication virale, interruption mécanique de la continuité des muqueuses génitales et attraction de cellules infectées.

Chez un individu infecté par le VIH, la coexistence d'une infection génitale augmente de manière significative la charge virale dans les sécrétions génitales mais pas la charge virale sanguine. Ceci a été démontré pour les cervicites et les urétrites gonococciques et chlamydiennes, les vaginites à *Candida*, les vaginoses bactériennes, et certaines infections ulcératives. Le traitement de la cervicite chez la femme est accompagné d'une diminution rapide, de l'ordre de 0,8 $\log_{10}$ de la charge virale dans les sécrétions cervicovaginales. Le traitement des urétrites chez l'homme est accompagné d'une réduction similaire de la charge virale dans le liquide séminal.

Depuis peu, plusieurs études transversales concordantes semblent indiquer que l'infection par le virus *Herpes simplex* de type 2 (HSV2) pourrait faciliter

l'acquisition du VIH par voie sexuelle. La coexistence de HSV2 et du VIH pourrait expliquer l'explosion de l'épidémie d'infection à VIH dans certaines parties du monde. Ce même HSV2, s'il coexiste avec le VIH, pourrait augmenter la réplication du VIH dans le compartiment génital. Le lien de causalité entre l'infection par HSV2 et l'acquisition ou la réplication locale du VIH reste cependant à démontrer.

7.4. Déficience en vitamine A

La vitamine A joue un rôle important de protection de l'intégrité des épithéliums humains et de modulation de la réponse immune. In vitro, l'acide rétinoïque est capable de se lier à des séquences régulatrices du VIH et à inhiber la transcription virale. Une étude réalisée à Mombassa (Kenya) a montré une relation dose-effet entre la déficience en vitamine A sérique et le portage cervicovaginal de cellules infectées par le VIH.

7.5. Génotype et phénotype viraux

Le VIH de type 2 est nettement moins transmissible par voie sexuelle que le VIH de type 1. Malgré certains arguments théoriques portant sur la cinétique de réplication de divers sous-types de VIH1 dans les cellules dendritiques, les groupes et sous-types de VIH1 ne semblent pas avoir un impact déterminant sur l'efficacité de la transmission sexuelle. Certains modèles animaux (macaque-SIV) ont suggéré cependant que certaines quasi-espèces soient particulièrement aptes à être transmises par voie vaginale. Le tropisme pour les récepteurs de chémokines ne semble pas jusqu'ici être un déterminant majeur de la transmission sexuelle.

7.6. Ectopie cervicale

L'ectopie cervicale consiste au remplacement, à proximité de l'orifice cervical, de l'épithélium squameux pluristratifié par un épithélium glandulaire monostratifié cylindrique tel que celui recouvrant le canal endocervical. Cette lésion, souvent friable et saignant au contact, a été associée dans certaines études avec un risque accru d'acquisition du VIH. L'ectropion est particulièrement fréquent chez l'adolescente et la femme jeune, un exemple de plus de la vulnérabilité au VIH de celles-ci.

7.7. Circoncision

L'effet de la circoncision sur la transmission sexuelle du VIH demeure un sujet de controverse. La circoncision pourrait avoir un effet protecteur contre l'acquisition sexuelle du VIH. La plausibilité biologique en faveur de cet effet repose sur plusieurs éléments : la richesse du prépuce en cellules de Langerhans, l'élimination, par la circoncision, d'une surface muqueuse de contact importante (pour le VIH, mais aussi pour les IST, elles-mêmes favorisant

la transmission du VIH), et l'épaississement de la muqueuse du gland consécutif à la circoncision qui pourrait constituer une barrière mécanique contre l'entrée du virus.
La prévalence du VIH est 1,7 à 8,2 fois plus importante chez les hommes non circoncis que chez ceux qui le sont, ce qui suggère, mais ne prouve pas, que la circoncision puisse réduire la susceptibilité à l'infection par le VIH. Des études portant sur l'effet de la circoncision sur l'infectiosité par rapport au VIH ont montré des résultats contradictoires.

7.8. Contraception hormonale

L'usage des préservatifs masculins et féminins a amplement démontré son efficacité à réduire la transmission sexuelle du VIH. L'effet de la contraception hormonale sur la transmission sexuelle du VIH a été beaucoup moins étudié et est actuellement peu connu. Tout au plus la contraception hormonale injectable (acétate de médroxyprogestérone) a-t-elle été montrée significativement associée à une charge virale élevée dans les sécrétions cervicovaginales. Il en est de même pour la contraception hormonale orale, avec un effet plus important objectivé pour les contraceptifs hautement dosés. L'usage de contraceptifs oraux est associé avec l'expression du corécepteur CCR5 sur les lymphocytes T-CD4$^+$ de l'épithélium cervical, un phénomène qui pourrait favoriser la susceptibilité de ces cellules au VIH. Cette relation est biologiquement plausible, vu l'effet déjà mentionné de ces hormones sur la régulation positive de la réplication virale. Un effet de l'acétate de médroxyprogestérone sur l'épaississement du mucus cervical pourrait aussi résulter en une augmentation, par piégeage, de la concentration en cellules infectées.

7.9. Menstruations

Comme mentionné plus haut *(figure 6.4)*, la période des menstruations correspond au moment du cycle associé à la charge virale la plus élevée dans les sécrétions cervicovaginales des femmes infectées par le VIH. Cette augmentation semble avoir un impact sur la transmission puisque plusieurs enquêtes épidémiologiques confirment que les menstruations accroissent la susceptibilité et l'infectiosité relative au VIH. Les hommes ayant des rapports sexuels pendant les menstruations d'une femme infectée par VIH voient le risque de se contaminer augmenter d'un facteur 3.

7.10. Thérapie antirétrovirale

Parallèlement au bénéfice individuel apporté par la trithérapie antirétrovirale *(tableau 6.1)*, les implications liées à la diminution de l'infectiosité des individus traités sont également cruciales en termes de santé publique. La thérapie antirétrovirale, même si elle réduit considérablement la charge virale plasmatique, n'est pas toujours en mesure de réduire la charge virale dans les sécrétions génitales *(tableau 6.4)*. Cependant, une réduction de 50 % du risque de

transmission sexuelle du VIH a été rapportée en association avec une thérapie antirétrovirale.

7.11. Facteurs influençant le pH cervico-vaginal

Il semble acquis qu'une modification du pH vaginal, physiologiquement acide, peut interférer avec la transmission sexuelle du VIH. Cette modification du pH peut être consécutive à un déséquilibre de la flore commensale vaginale, à une infection génitale, à l'introduction dans le vagin de certaines substances traditionnelles ou, comme montré récemment, à la neutralisation du pH vaginal par séquestration de liquide séminal. Une augmentation du pH vaginal pourrait favoriser la réplication du VIH et/ou d'agents responsables d'IST.

7.12. Traumatisme génital

Une augmentation de 1,0 à 4,4 $\log_{10}$ de la charge virale cervicovaginale a été montrée chez des femmes infectées par le VIH1, pendant les 2 à 4 semaines qui suivent le traitement chirurgical d'un cancer intra-épithélial (cônisation cervicale). Ce phénomène est à mettre en relation avec l'inflammation cervicale consécutive au traumatisme muqueux. De même, un rapport sexuel traumatique semble être associé avec une plus grande susceptibilité et un plus grand

Tableau 6.4. Distribution de molécules antirétrovirales dans le liquide séminal, exprimée en pourcentage de la concentration plasmatique.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Zidovudine	> 100 %
Lamivudine	> 100 %
Stavudine	> 100 %
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Nevirapine	60–100 %
Efavirenz	2,5–10 %
Inhibiteurs de la protéase	
Nelfinavir	< 5 %
Saquivavir	< 5 %
Ritonavir	< 5 %
Amprenavir	20 %
Indinavir	> 40 %*

*Potentialisé par combinaison au ritonavir.

risque de transmission. Dans plusieurs régions d'Afrique et des Caraïbes, certaines pratiques visant à éponger les sécrétions vaginales ou à introduire dans le vagin des préparations traditionnelles destinées à assécher les muqueuses sont couramment pratiquées dans l'espoir d'augmenter le plaisir sexuel. Ces pratiques ont été associées à une abrasion parfois sévère des muqueuses génitales et à une augmentation du risque de transmission des IST dont le VIH. Ces observations confirment la vulnérabilité biologique et sociale de la femme, et en particulier de l'adolescente et de la jeune femme lors de l'initiation à la vie sexuelle.

7.13. Grossesse

La grossesse semble être associée à un risque de détection du VIH dans les sécrétions cervico-vaginales augmenté de deux à trois fois.

8. Compartimentalisation de la réplication virale, de la réponse immune et de la réponse au traitement antirétroviral

La compartimentalisation de la réplication virale dans le tractus génital aussi bien féminin que masculin est une réalité démontrée par la présence fréquente d'une discordance importante entre la charge virale plasmatique et génitale, aussi bien chez des sujets traités par antirétroviraux que chez des sujets non traités. Une autre preuve est apportée par l'identification, dans les sécrétions génitales, de quasi-espèces de VIH1 qui ne sont pas retrouvées dans le compartiment vasculaire. Par exemple, par utilisation d'une technique dérivée de la mobilité des hétéroduplexes (HTA : *heteroduplex tracking assay*), 40 % des hommes infectés par VIH1 sont porteurs de cette discordance dans la distribution des quasi-espèces entre les deux compartiments. Ceci suggère clairement une réplication virale se déroulant au sein du compartiment génital, modulée par des mécanismes propres à ce milieu. Il en est de même pour ce qui concerne la réponse immune humorale et, probablement, cellulaire. Une réponse cervicovaginale, principalement de type IgA sécrétoire, a pu être observée chez des femmes exposées de manière répétée au VIH mais n'ayant pas développé d'infection systémique ni de séroconversion.

Une des raisons invoquées pour expliquer qu'une proportion importante d'hommes et de femmes traités par des antirétroviraux maintiennent une charge virale élevée dans le compartiment génital, en dépit d'une suppression virale démontrée dans le compartiment vasculaire, pourrait tenir aux caractéristiques de pharmacocinétique et de biodistribution des antirétroviraux *(tableau 6.4)*. D'une manière générale, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse pénètrent bien dans le compartiment génital chez l'homme, ce qui est objectivé par des concentrations égales ou supérieures à celles mesurées dans le sang. Il n'en est pas de même pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et, encore moins, pour les inhibiteurs de protéase. Il semble bien que la liaison aux protéines soit le déterminant principal de la pénétration des antirétroviraux dans le compartiment génital masculin. De plus, des molécules ayant une faible affinité pour les

du portage d'infections génitales. Malheureusement, le microbicide le plus étudié jusqu'ici, le nonoxynol-9, s'est révélé peu efficace à réduire la transmission sexuelle du VIH et irritant pour les muqueuses génitales à certaines concentrations. Une soixantaine de microbicides vaginaux est actuellement en cours de développement ou d'évaluation. Certains, qui sont utilisés depuis de nombreuses années comme lubrifiants, ont été montrés virucides in vitro et pourraient constituer des options intéressantes.

9.3. Traitement des IST

Un essai communautaire randomisé réalisé en Tanzanie a montré que l'amélioration de la prise en charge communautaire des IST à l'aide d'une approche syndromique est capable de réduire de 42 % l'incidence de l'infection par le VIH1. Bien qu'il s'agisse probablement de la mesure de santé publique la plus efficiente dans le domaine de la lutte contre l'infection à VIH, elle n'est à l'heure actuelle encore appliquée qu'anecdotiquement dans les pays les plus touchés. Dans une autre étude réalisée dans le district de Rakai en Ouganda, un traitement de masse des IST n'a pas été en mesure d'infléchir l'incidence de l'infection à VIH bien qu'elle ait été accompagnée d'une diminution notable de l'incidence des IST. Cette apparente contradiction avec l'étude tanzanienne s'explique par la maturité de l'épidémie en Ouganda et, en conséquence, par l'effet de saturation des groupes de population les plus exposés, rendant les écarts d'incidence de l'infection par le VIH plus difficilement mesurables.

9.4. Prophylaxie postexposition

Seize molécules antirétrovirales sont actuellement disponibles et plus d'une quinzaine sont en cours de développement ou d'évaluation *(tableau 6.1)*. Par analogie avec l'efficacité démontrée de la prophylaxie des accidents professionnels d'exposition au sang (réduction du risque de transmission de l'ordre de 80 %), une prophylaxie antirétrovirale a été proposée pour éviter la contamination par le VIH après un acte sexuel considéré à risque, tels que rupture de préservatif, viol ou violences sexuelles. Dans un modèle expérimental utilisant l'exposition vaginale non traumatique du macaque à l'aide de VIH2, la contamination peut être prévenue par l'administration pendant 28 jours d'un inhibiteur de la transcriptase inverse pour autant que la prophylaxie soit instaurée dans les 72 heures suivant l'exposition. Le principe d'action de cette prophylaxie repose sur le fait que, pendant une courte période suivant l'exposition, un agent antirétroviral peut réduire l'inoculum viral en deçà d'une limite contrôlable par le système immunitaire. Le traitement prophylactique tiendra compte du type d'exposition, du risque de contamination, des effets secondaires attendus et des informations disponibles concernant le cas-index. La précocité de l'intervention semble un élément essentiel puisque, après 72 heures postexposition, elle a peu de chance d'être efficace. Idéalement, elle sera administrée dans les 4 heures suivant le contact. On préfèrera les schémas prophylactiques limitant le nombre de prises quotidiennes afin d'optimiser l'observance. Le traitement le plus souvent utilisé consiste en une

association de zidovudine et de lamivudine pendant 4 semaines. Un inhibiteur de protéase est parfois ajouté, principalement quand le cas-index est à un stade avancé de l'infection, est porteur d'une charge virale plasmatique connue élevée ou a été traité par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Certains préconisent un traitement très précoce, suivi éventuellement de l'arrêt de celui-ci, si les informations obtenues ultérieurement sur le cas-index sont rassurantes.
La preuve de l'efficacité de cette prophylaxie n'a pas été apportée jusqu'ici chez l'être humain. Ceci est partiellement dû au fait qu'il est souvent difficile de confirmer le statut infecté du cas-index. L'application à large échelle de la prophylaxie post-exposition se heurte aussi à des arguments économiques. Bien que la prophylaxie post-exposition soit assez largement utilisée, peu de recommandations officielles ont été formulées pour en standardiser l'usage.

Pour en savoir plus

Baron S, Poast J, Nguyen D, Cloyd MW. Practical prevention of vaginal and rectal transmission of HIV by adapting the oral defense : use of commercial lubricants. AIDS Res & Hum Retrovir 2001 ; 11 : 997-1002.

Bélec L, Ghys PD, Hocini H, et al. Cervicovaginal secretory antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) that block transcytosis through tight epithelial barriers in highly exposed HIV-seronegative African women. J Infect Dis 2001 ; 184 : 1412-22.

Geijtenbeek TBH, Kwon DS, Torensma R, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. Cell 2000 ; 100 : 587-97.

Grosskurth H, Mosha F, Todd J, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania : randomized controlled trial. Lancet 1995 ; 344 : 530-6.

Hanenberg RS, Rojanapithayakorn W, Kunasol P, Sokal DC. Impact of Thailand's HIV-control programme as indicated by the decline of sexually transmitted diseases. Lancet 1994 ; 344 : 243-4.

Jivasak-Apimas S, Saba J, Chandeying V, et al. Acceptability of female condom among sex workers in Thailand : results from a prospective study. Sex Transm Dis 2001 ; 28 : 648-54.

Katz MH, Gerberding JL. Postexposure treatment of people exposed to the human immunodeficiency virus through sexual contact or injection-drug use. N Engl J Med 1997 ; 336 : 1097-100.

Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. Lancet 2001 ; 358 : 1593-601.

Limborska SA, Balaniovsky OP, Balanovskaya EV, et al. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographic factors. Hum Hered 2002 ; 53 : 49-54.

Meng G, Wei X, Wu X, et al. Primary intestinal epithelial cells selectively transfer R5 HIV-1 to CCR5+ cells. Nat Med 2002 ; 8 : 150-6.

Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART : latency without on-going cellular infections. AIDS 2002 ; 16 : 39-45.

Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). J Virol 2000 ; 74 : 9771-5.

Phillips DM, Maguire RA. The development of microbicides for clinical use to prevent sexually transmitted diseases. Curr Infect Dis Rep 2002 ; 4 : 135-40.

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 7

Virus HTLV-I et HTLV-II

Joliette Coste

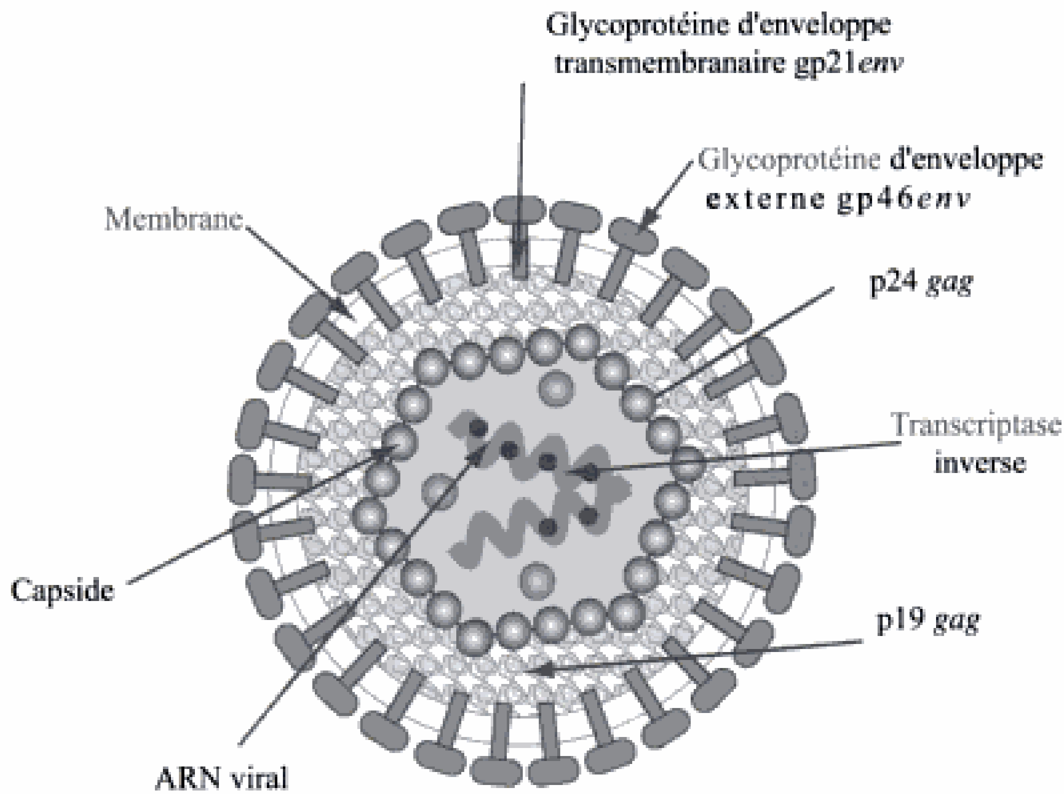


Figure 7.1. Structure du rétrovirus HTLV-I.

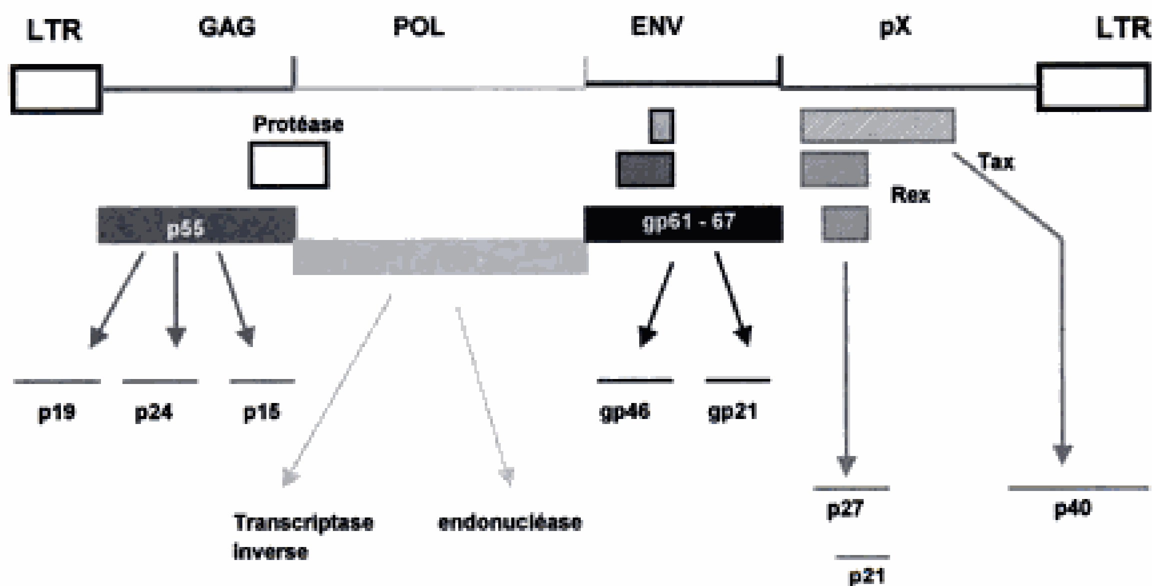


Figure 7.2. Organisation génétique du virus HTLV-I.

Le gène *env* code un précurseur glycosylé dont le poids moléculaire est compris entre 61 kDa et 67 kDa en fonction de la lignée cellulaire. Celle-ci donne naissance à la glycoprotéine de surface (GPSU), gp46 pour HTLV-I et gp52 pour HTLV-II, et à la glycoprotéine transmembranaire (GPTM) gp21, de séquence bien conservée entre les deux virus (homologie de 84 %).

L'HTLV-II infecte aussi la population des toxicomanes par voie intraveineuse. Aux États-Unis par exemple, 90 % des toxicomanes par voie intraveineuse séropositifs de la Nouvelle-Orléans sont contaminés par HTLV-II. Une étude comparative du Nord- et du Sud-Vietnam a révélé que 60 % des toxicomanes du sud étaient HTLV-II positifs contre 0 % dans le nord. HTLV-II avait été importé dans la région sud par le biais des soldats américains toxicomanes.
Les continents à faible endémicité sont l'Amérique du Nord et l'Europe. En effet, HTLV-I est rare parmi les sujets natifs de ces continents. Mais, du fait du brassage de populations (par exemple, en 1991, 484 000 sujets afro-antillais et 289 000 Noirs africains avaient été recensés au Royaume-Uni), des cas d'infection par HTLV-I ont été comptabilisés parmi les Européens.
La séroprévalence HTLV-I/II chez les donneurs de sang européens ne dépasse pas 0,01 %, et l'infection est à prédominance HTLV-I. Aux États-Unis, celle-ci est entre 2 et 14 fois plus élevée qu'en Europe, et environ 50 % des dons positifs sont de type HTLV-II. En Europe, HTLV-II est corrélé avec la consommation de drogue par voie intraveineuse, tandis que le facteur de risque principal pour HTLV-I est un lien direct (pays d'origine) ou bien indirect (partenaire sexuel) avec les pays endémiques. Cependant, du fait de la mise en place des différentes mesures de sélection des donneurs (entretien médical, exclusion au don de sang des sujets à risque), les prévalences obtenues chez les donneurs de sang donnent un avis par défaut de la situation réelle dans la population générale. Différentes études menées en Europe dans diverses populations à risque ont montré des séroprévalences beaucoup plus élevées. Chez les femmes enceintes par exemple, la séroprévalence HTLV-I/II en Europe est 100 fois plus élevée que chez les donneurs de sang *(figure 7.4)*. En France, une étude de sérosurveillance (programme Prévagest), menée par F. Courtois et al. sur 10 398 femmes enceintes ayant accouché en 1997 dans 150 maternités différentes de Paris et de la région parisienne, a révélé une prévalence de 1,15 ‰. Il est à noter que cette prévalence est stable et qu'aucune décroissance n'a été observée dans cette population depuis 1990. L'affection atteignait principalement les femmes africaines et antillaises, mais il est à noter que 16 % (2/12) des femmes HTLV-I positives étaient originaires d'Europe. De même, chez des patients hospitalisés (centre hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris), les bilans effectués en pré-opératoire ont révélé une prévalence HTLV-I 100 fois supérieure à celle des donneurs de sang.
En Europe également *(figure 7.5)*, chez les toxicomanes par voie intraveineuse, une étude irlandaise qui a pu être réalisée dans le cadre du groupe de travail HERN (HTLV European research network) a indiqué que, sur 103 sujets testés, 14 (13,6 %) étaient infectés par HTLV-II. À l'opposé, aucun HTLV-I/II n'était détecté dans la même population à risque en Allemagne et au Portugal, alors que celle-ci atteignait 8,1 % à Madrid avec une forte progression dans les sept dernières années ; 1,8 % des toxicomanes par voie intraveineuse d'Italie du Nord étaient infectés par HTLV-II (à prédominance IIb). Des co-infections avec VIH1 ont été observées à Londres – deux HTLV-I (homosexuels caucasoïdes) et deux HTLV-II (un homme et une femme toxicomanes par voie intraveineuse). Au Portugal, 22 patients co-infectés ont été identifiés : 14 VIH2/HTLV-I et un VIH2/HTLV-II.

La transmission par le sang est liée à la transfusion sanguine – avant 1991, date de la mise en place du dépistage systématique des anticorps anti-HTLV-I/II –, à l'utilisation de matériel insuffisamment stérilisé, ainsi qu'aux partages des seringues chez les toxicomanes.
La transmission par la transfusion était liée aux composants cellulaires. Le nombre minimum de lymphocytes nécessaires pour induire une séroconversion chez le receveur de produits sanguins a été estimé à 10^7 et le délai de séroconversion, après contamination transfusionnelle, est en moyenne de 40 jours. À l'opposé, il a été bien documenté que le plasma et les produits de fractionnement issus du plasma (albumine, immunoglobulines, facteurs anti-hémophiliques) n'ont jamais transmis ces virus. Pour ce qui est des concentrés de plaquettes et de globules rouges, le pourcentage de transmission est corrélé avec la durée du stockage des produits avant la transfusion. Cependant, depuis la mise en place en 1998 du procédé de déleucocytation systématique appliqué à tous les PSL, le risque résiduel de transmission virale est très faible : sur la dernière tranche étudiée de trois ans, celle de 1998–2000, le risque résiduel de transmission – qui aurait pu être causé par des dons infectieux collectés en phase de préséroconversion – était nul. Ainsi, il est envisagé de limiter le dépistage des anticorps anti-HTLV-I/II uniquement aux nouveaux donneurs.
De façon tout à fait remarquable, après une transfusion contaminante, aucun cas d'ATL n'a été rapporté à ce jour ; en revanche, des HAM ont été décrites, notamment en France chez un transplanté cardiaque, 18 mois après une transfusion contaminante.

3. Maladies associées et physiopathologie

HTLV-1 est l'agent étiologique de deux affections cliniquement très distinctes : l'une est une leucémie ou un lymphome à cellules T de mauvais pronostic, appelé *adult T-cell leukemia* (ATL) qui se développe sur le principe d'une prolifération lymphocytaire clonale ; l'autre est une neuromyélopathie chronique dite paraparésie spastique tropicale (PST) ou *HTLV-associated myelopathy* (HAM). La prédominance féminine (sex ratio : 0,4) est une caractéristique de cette pathologie. On attribue également au HTLV-1 une responsabilité dans la survenue de diverses affections de type syndromes secs, d'uvéites chez des sujets jeunes au Japon et de dermatites infectieuses, décrites surtout en Jamaïque.
La grande majorité des porteurs de virus demeure cependant asymptomatique. Le risque de développement d'une ATL pour un patient infecté serait de 2,5 % sur une espérance de vie de 70 ans. Le risque de développer une PST serait de 2 % en Martinique et de 0,1 % au Japon. Les PST sont caractérisées par une paraplégie spastique d'installation et d'évolution progressives, sans poussées ni rémissions aboutissant après plusieurs années d'évolution à un handicap sévère. Cette affection touche les adultes, en général après 40 ans.
Bien que le premier isolat de virus HTLV-II ait été identifié chez un patient présentant une leucémie à tricholeucocytes, aucune pathologie n'a été clairement identifiée à ce jour comme étant associée à cet agent.

4. Méthodes de diagnostic

4.1. Mise en évidence des anticorps

À l'image du VIH, les porteurs d'anticorps sont porteurs de virus. Les anticorps anti-HTLV apparaissent de façon retardée et il existe une période de silence sérologique de 2 à 6 semaines comprise entre le contage et la séroconversion. Les anticorps qui apparaissent persistent tout au long de la vie.
En l'absence d'un test de recherche de l'antigénémie HTLV, le diagnostic classique des infections à HTLV est fondé sur la détection indirecte des anticorps anti-HTLV. Il comprend en général trois étapes : le dépistage, la confirmation et la différenciation des sous-types.

4.1.1. Dépistage

La technique immunoenzymatique (Elisa) est la plus utilisée en Europe et aux États-Unis. Le test d'agglutination de particules de gélatine sensibilisées à HTLV-I/II (Serodia-HTLV, Fujirebio), est surtout utilisé au Japon.
Étant donné l'importante homologie génique et antigénique entre les deux virus, le dépistage peut être réalisé avec des trousses HTLV-I ou HTLV-II. Néanmoins, de fausses réactions négatives ayant été mises en évidence essentiellement avec des échantillons HTLV-II, mais aussi avec certains échantillons HTLV-I, des protéines transmembranaires recombinantes (rgp21) communes aux deux virus ont été incorporées pour améliorer les performances des réactifs. Aujourd'hui, deux dispositifs de diagnostic in vitro ont démontré des sensibilités et spécificités très satisfaisantes et sont largement utilisés en transfusion pour qualifier les dons de sang : il s'agit des réactifs Murex HTLV-I+II distribués par la société Abbott, et HTLV-I/II Ab capture Elisa test system distribué par Ortho Diagnostics Systems. Ce sont des Elisa en version microplaque. Dans le test Murex, les cupules sont enrobées avec des peptides de synthèse représentant des épitopes immunodominants des protéines d'enveloppe de HTLV-I et de HTLV-II, ainsi qu'avec une protéine recombinante transmembranaire de HTLV-II. Le conjugué est un mélange des mêmes peptides auquel a été ajoutée une protéine recombinante transmembranaire de HTLV-I : tous sont marqués à la peroxydase de raifort. Notons qu'une version adaptée à l'automate Prism a aussi été mise récemment sur le marché transfusionnel par la société Abbott. Le test Ortho utilise quatre antigènes recombinants : deux HTLV-I et deux HTLV-II spécifiques d'enveloppe et de *core*. Le conjugué est un mélange de ces quatre protéines, lesquelles ont été marquées à la peroxydase de raifort.

4.1.2. Confirmation

La confirmation fait essentiellement appel au procédé de l'immunoblot.
Le réactif le plus ancien est le HTLV blot de Genelabs Diagnostics (Singapore). Il s'agit d'un western blot (WB) fabriqué avec du lysat viral (HTLV-I) purifié, enrichi par la GPTM recombinante rgp21 commune aux deux virus. La rgp21 améliore très nettement la sensibilité sur les protéines d'enveloppe, car environ 45 % des cas HTLV-I et pratiquement tous les cas HTLV-II n'étaient pas détectés par la gp46 native. Cependant, l'existence de fausses réactions

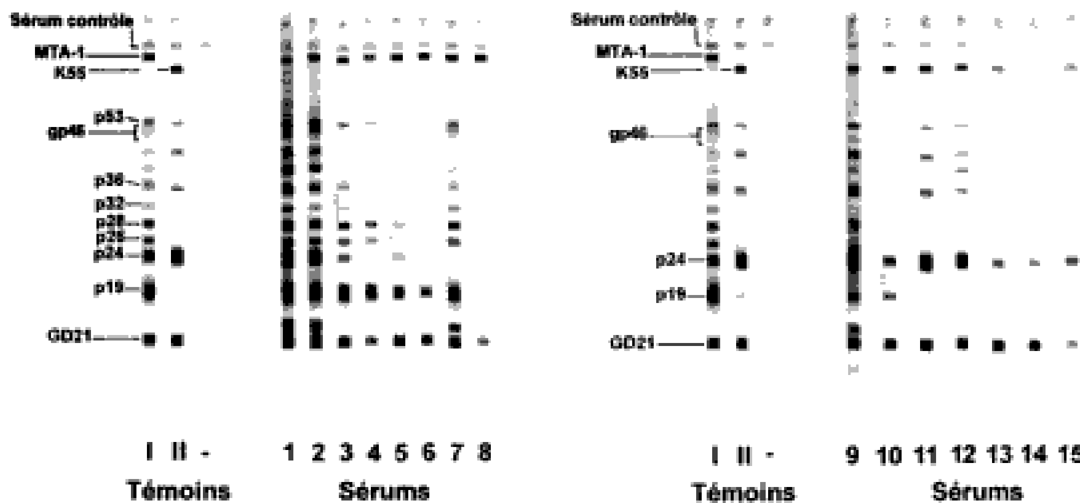


Figure 7.6. Différentiation des anticorps spécifiques du HTLV-I ou du HTLV-II par western blot. Sérums 1 à 8 : échantillons positifs pour HTLV-I (positivité pour la protéine MTA-1) ; sérums 9 à 15 : échantillons positifs pour HTLV-II (positivité pour la protéine K55).

positives anti-rgp21 reste un inconvénient majeur pour cette technique. La société Genelabs, dans sa version 2.4, a introduit sur les membranes de nitrocellulose une protéine plus spécifique, la GD21, issue d'un nouveau clone.
Le réactif Inno-Lia HTLV-I/II, distribué par Innogenetics (Belgique), est de fabrication plus récente. Les antigènes fixés sur une membrane de nylon sont soit des protéines recombinantes, soit des peptides de synthèse communs à HTLV-I et II : deux gag (p19 1/2, p24 1/2) et deux env (gp46 1/2, gp21 1/2). Sont également fixés sur les bandes quatre témoins de contrôles de réaction, un négatif, et trois positifs d'intensités différentes.

4.1.3. Différenciation

Le réactif HTLV blot 2.4 comporte, en plus des protéines citées ci-dessus, deux autres gp recombinantes d'enveloppe (partie GPSU), l'une spécifique d'HTLV-I (rgp46-1 ou MTA-1), l'autre d'HTLV-II (rgp46-2 ou K55), et qui permettent de différencier les deux sérotypes *(figure 7.6)*.
De la même manière, pour le test Inno-Lia, deux antigènes spécifiques de chaque type ont également été rajoutés sur les bandes de nylon : ce sont les protéines gag p19-1 et env gp46-1 pour HTLV-I, et env gp46-2 pour HTLV-II. Il est donc possible de réaliser en un seul test la confirmation du résultat du dépistage ainsi que l'identification du sérotype.

4.1.4. Interprétation

Les critères consensus d'interprétation sont les suivants :
– la présence de deux protéines d'enveloppe (gp21 et rgp46-1), ainsi que de protéines gag (p19 avec ou sans p24) confirment une positivité HTLV-I ;
– la présence de deux protéines d'enveloppe (gp21 et rgp46-2), ainsi que de protéines gag (p24 avec ou sans p19) signent une positivité HTLV-II ;
– la présence d'une bande gp21 associée à p19 et/ou p24 par western blot doit faire suspecter un HTLV. En effet, de fausses réactions négatives rgp46-1

et rgp46-2 ont été constatées avec le WB de la société Genelabs dans respectivement 5 % des HTLV-I et 3 % des HTLV-II. Pour lever cette incertitude, il est conseillé de pratiquer un test supplémentaire de confirmation :
– la présence d'une bande isolée rgp21 doit faire évoquer la possibilité d'une séroconversion récente. Il est recommandé de pratiquer un suivi en testant de nouveaux prélèvements. Si aucune évolution du profil n'est observée en 2 mois, alors il est possible de conclure à un résultat faux positif ;
– des réactivités isolées contre les protéines gag sont fréquemment rencontrées avec le WB. L'expérience a prouvé que celles-ci représentaient de fausses réactions positives. Pour lever définitivement le doute, il est possible de contrôler ces échantillons avec le test Innogenetics, lequel, n'étant pas fabriqué avec du lysat viral, possède une meilleure spécificité.

4.2. Mise en évidence directe du virus

Étant donné le très faible nombre de lymphocytes infectés – entre 0,02 % et 1 % –, en particulier chez les porteurs asymptomatiques, il est primordial de faire appel à des techniques ultrasensibles telles que l'amplification génique. Ces techniques permettront de trancher devant des profils indéterminés ou de discriminer entre HTLV-I et HTLV-II. La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) est la plus couramment employée. Cette technique nécessite de pouvoir disposer des lymphocytes du patient, dans les génomes desquels l'ADN proviral HTLV va être recherché. Après une étape d'extraction de l'ADN cellulaire (susceptible de contenir l'ADN proviral HTLV), la réaction de PCR sera réalisée en présence de couples d'amorces situés dans des régions très conservées du génome viral. Deux couples d'amorces avec les sondes correspondantes sont utilisés en règle générale et il existe plusieurs possibilités :
– dans le gène *tax*, amorces sk43-44, avec une sonde sk45 commune aux deux virus. Cette solution est souvent choisie si l'on souhaite confirmer une positivité HTLV sans différencier les sous-types ;
– dans le gène *pol* :
- sk54-55 et sonde 56 pour différencier spécifiquement l'HTLV-I ;
- sk58-59 et sonde 60 pour différencier l'HTLV-II ;
- sk110-111 avec révélation par deux sondes différentes : sk112 pour HTLV-I et sk188 pour HTLV-II.

Pour augmenter la sensibilité du test, les sondes peuvent être soit radiomarquées au ^{32}P, soit marquées par une enzyme. Les amplifiats, capturés par la sonde, sont généralement détectés par technique d'hybridation liquide en cas de marquage radioactif, ou par Elisa si le marquage est enzymatique.
Il est possible d'atteindre des niveaux de détection de l'ordre de 10 copies virales/10^5 cellules.

5. Traitement

Le traitement des hémopathies à HTLV-1 est très décevant car le recours aux chimiothérapies appliquées dans les lymphomes non hodgkiniens ou les leucémies non lymphoblastiques n'entraîne des rémissions que dans 20 à 40 % des cas. Des essais thérapeutiques utilisant des analogues nucléotidiques ou

Le virus de l'hépatite B (VHB) découvert en 1964 par Blumberg a longtemps été considéré comme le prototype des virus des hépatites à transmission parentérale, or ce mode de transmission a longtemps masqué les autres modes de transmission notamment sexuels.
Ce virus peut actuellement être classé parmi les agents d'infections sexuellement transmissibles.

1. Données virologiques

1.1. Description du virus

1.1.1. Structure

Le virus de l'hépatite B (VHB) appartient à la famille des *Hepadnaviridae*. Il se présente sous forme de particules sphériques en cocarde de 42 nm (particules de Dane). Il comporte une nucléocapside icosaédrique ou *core* renfermant un ADN circulaire, partiellement bicaténaire et est entouré d'une enveloppe.
Le génome d'une taille de 3,2 kb comporte quatre gènes principaux :
– gène pré S/S codant les protéines de surface (antigène [Ag HBs] d'enveloppe) majeure (S), moyenne (pré S2/S) et grande protéine (préS1/préS2/S). Cette protéine produite en excès s'accumule en dehors du virion sous forme de billes et de bâtonnets *(figure 8.1)* ;
– gène pré C/C codant la capside (Ag HBc) ; sécrété sous forme soluble dans le plasma, c'est l'Ag HBe ;
– gène P codant la polymérase virale qui joue un rôle majeur dans la réplication du virus ;

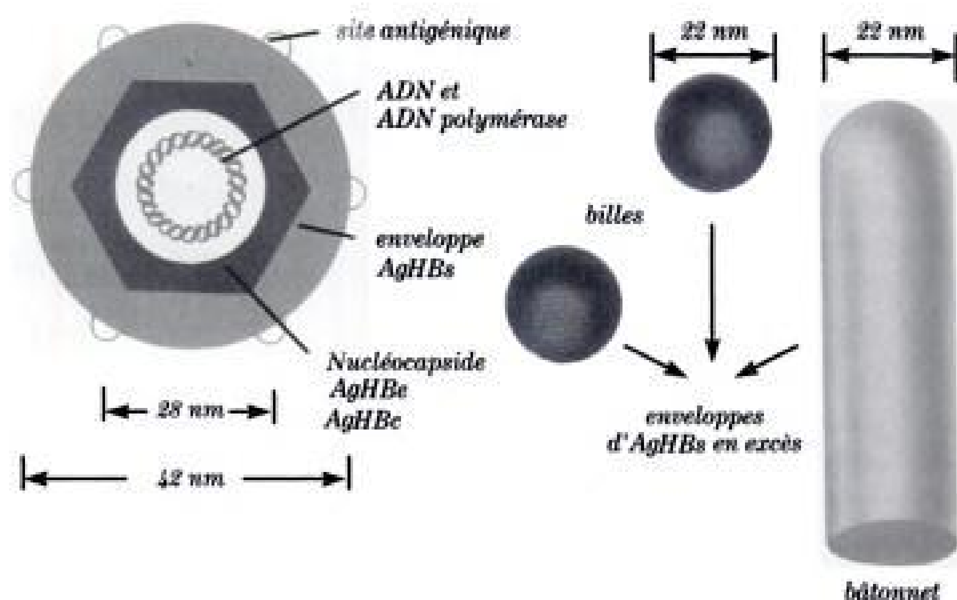


Figure 8.1. Structure du VHB.

répliquent intensément le virus (avec 90 % de transmission dans ce cas, contre 10 % si elles sont négatives pour l'Ag HBe et/ou l'ADN du VHB). La plupart des enfants sont contaminés pendant le travail et la délivrance du fait d'une « transfusion » de sang maternel ou par contact avec ce sang et avec les sécrétions génitales maternelles contenant le VHB.
La transmission peut également être postnatale à la faveur de l'allaitement.

2.2. Transmission vénérienne

2.2.1. Transmission homosexuelle masculine

En dehors des MST « classiques », la forte prévalence de marqueurs de l'hépatite B a été l'un des éléments qui a le plus précocement attiré l'attention sur les risques d'infection par le VHB liés à l'homosexualité masculine.

2.2.1.1. Études épidémiologiques

Les premières études montrant une prévalence très élevée des marqueurs d'hépatite B chez des homosexuels masculins consultant pour MST ont été publiées en 1973 en Grande-Bretagne et les résultats ont été confirmés dans plusieurs pays. Les taux de séroprévalence vont de 2,7 à 10,5 % pour l'Ag HBs et de 19,3 à 78,6 % pour tous les marqueurs confondus. Ces chiffres sont à comparer avec ceux retrouvés dans la population générale de la plupart des pays industrialisés d'Europe et d'Amérique du Nord, dans lesquels la prévalence des marqueurs de l'hépatite B (tous marqueurs confondus) est aux alentours de 4 à 6 %.
Il est probable que les taux de prévalence très élevés relevés chez les homosexuels masculins sont partiellement liés au fait que la plupart des études épidémiologiques ont été menées dans des services et consultations de MST, donc parmi des populations très particulières.
Cependant, les études d'efficacité de vaccins anti-hépatite B effectuées contre placebo au début des années 1980 dans des populations homosexuelles « tout-venant » ont révélé des taux d'incidence extrêmement élevés, de 12 à 27 % par an, confirmant le rôle favorisant de l'homosexualité masculine dans la transmission du virus.

2.2.1.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés chez les homosexuels masculins sont le nombre élevé de partenaires sexuels, l'ancienneté de l'activité sexuelle et les antécédents d'autres MST, en particulier la syphilis. Cependant, lorsque l'on compare la prévalence de la maladie entre des homosexuels masculins et des hétérosexuels présentant les mêmes facteurs de risque (nombreux partenaires, longue durée d'activité sexuelle, antécédents de MST), l'infection reste plus fréquente chez les homosexuels.
Il semble donc que, toutes choses égales par ailleurs, les relations homosexuelles masculines exposent particulièrement à l'infection par le VHB.
Tentant de trouver une explication à cette observation, plusieurs études ont souligné l'importance des rapports anaux et rectaux dans la transmission du virus. Ces études ont montré que les rapports génitorectaux, particulièrement chez des sujets passifs, ainsi que les lavements avant relations sexuelles, sont des

facteurs de risque pour l'hépatite B. En revanche, la transmission à l'occasion de rapports oro-anaux ou orogénitaux (actifs ou passifs) n'a pas été démontrée, ceci bien que le virus ait pu être isolé dans la salive et dans le sperme.
Il semble que la contamination se fasse le plus souvent par voie parentérale inapparente, à la faveur de lésions de la muqueuse anale ou rectale, particulièrement fragile, parfois symptomatiques, à type de fissures, d'ulcérations, de saignements ou, le plus souvent, asymptomatiques.

2.2.1.3. Évolution de l'épidémiologie

Depuis 1984, coïncidant avec le début d'une médiatisation considérable de l'épidémie de sida aux États-Unis et dans le monde, une nette diminution du nombre de cas d'hépatite B liés à l'homosexualité masculine a été observée ; la même observation a pu être faite à propos d'autres MST. À la suite de ces changements, l'homosexualité est devenue en 1988 la troisième cause d'hépatite B symptomatique pour le sexe masculin aux États-Unis, alors qu'était observée une nette augmentation des cas liés à la toxicomanie intraveineuse. Parallèlement, le nombre de cas liés aux relations hétérosexuelles continuait à augmenter au point que, dans les deux sexes, le nombre de cas liés aux relations hétérosexuelles était presque équivalent à celui lié à la toxicomanie intraveineuse.

2.2.2. Transmission hétérosexuelle

Au début des années 1970, la possibilité d'une transmission hétérosexuelle de l'hépatite B avait été évoquée par plusieurs auteurs.
Diverses études épidémiologiques chez des hétérosexuels à partenaires multiples consultant pour MST, chez des prostituées, et dans l'entourage de porteurs chroniques d'antigène HBs ont confirmé cette possibilité. Cependant, dans les années qui ont suivi ces communications, l'attention du monde médical concernant l'hépatite B en tant que MST s'est essentiellement portée sur la population homosexuelle masculine.

2.2.2.1. Études chez des consultants pour MST

Il a fallu attendre 1986 pour qu'une étude du Center for Diseases Control (CDC) d'Atlanta aux États-Unis attire à nouveau l'attention sur l'importance de la transmission hétérosexuelle de l'hépatite B. Cette étude, comparant un groupe d'étudiants à un groupe de consultants pour MST, a montré l'influence du nombre de partenaires et des antécédents de MST dans l'acquisition de l'hépatite B chez les hétérosexuels des deux sexes *(figure 8.3)*.
En dehors des États-Unis, plusieurs études en pays de basse endémie ont confirmé la haute prévalence des marqueurs d'hépatite B dans ce type de population ; mais un travail récent réalisé dans le Sud-Est asiatique dans une zone de forte prévalence a révélé que, même dans cette situation épidémiologique, ce mode de transmission n'était pas négligeable.

2.2.2.2. Facteurs de risque

Les facteurs identifiés sont donc identiques à ceux retrouvés classiquement chez les homosexuels masculins, soulignant le fait que, contrairement aux idées longtemps répandues, l'hépatite B est une MST comme les autres qui se

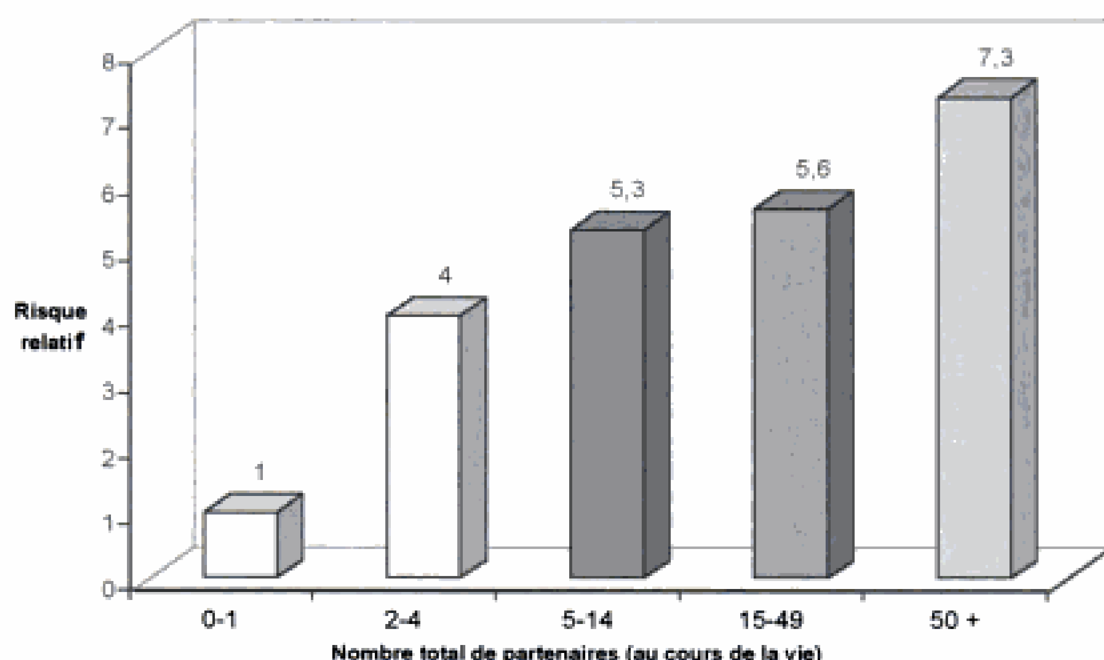


Figure 8.3. Risque de transmission du VHB lié au nombre de partenaires.

propage, indépendamment des préférences sexuelles, à la faveur de comportements « à risque ».

2.2.3. Évolution des modes de transmission

Deux publications émanant du CDC d'Atlanta en 1989 et 1990 concernant les cas déclarés d'hépatite B symptomatique ont confirmé l'importance de la transmission hétérosexuelle de l'hépatite B presque équivalente à la transmission homosexuelle. Dans les deux sexes, une nette tendance à l'augmentation des cas liés à l'hétérosexualité et à la toxicomanie a été observée. Il semble par ailleurs que la proportion des cas d'hépatite B pour lesquels on n'identifie pas l'origine de la contamination (le plus souvent aux alentours de 30 % des cas) soit surestimée et qu'une partie de ces hépatites soient en réalité d'origine sexuelle.

2.3. Épidémiologie mondiale

L'OMS distingue actuellement à la surface du globe trois situations épidémiologiques évaluées d'après le taux de portage chronique de l'antigène HBs dans la population adulte *(figure 8.4)* :
– zone de faible endémie (< 2 % d'Ag HBs) : Australie, Amérique du Nord, Europe de l'Ouest ;
– zone de moyenne endémie (2 à 7 % d'Ag HBs) : Europe de l'Est, Union Soviétique, pays méditerranéens et Proche-Orient ;
– zone de haute endémie (8 à 20 % d'Ag HBs) : Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Chine méridionale.
En général, l'incidence de la maladie est inversement proportionnelle au niveau socio-économique.

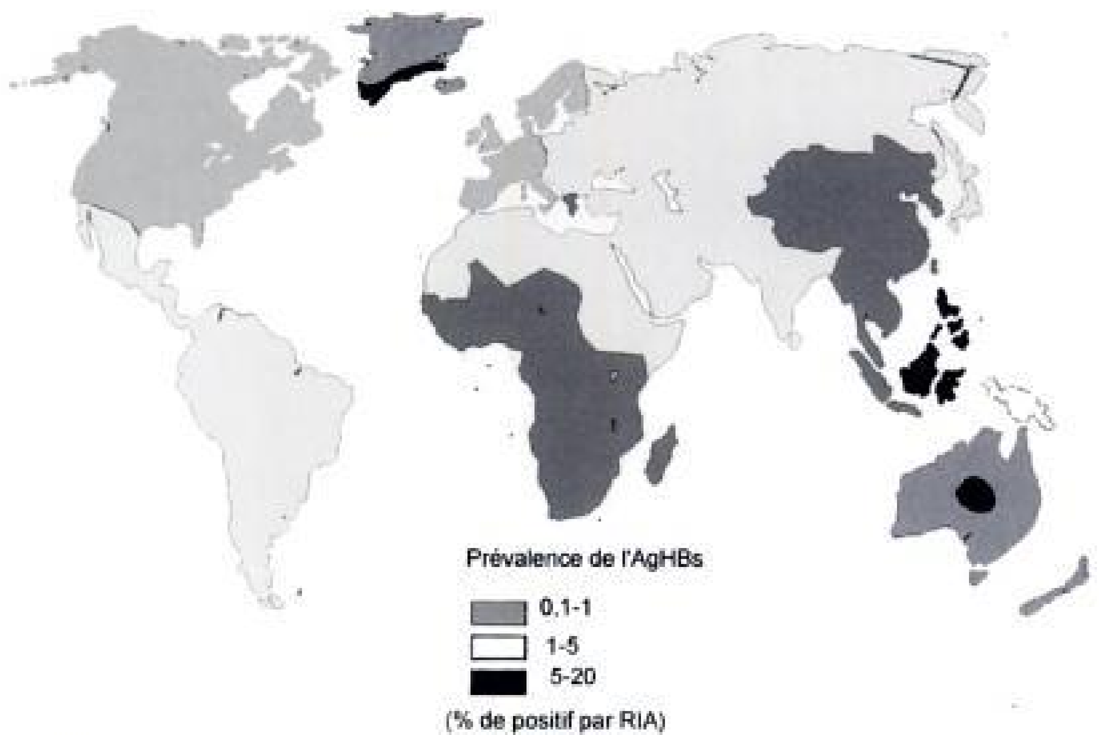


Figure 8.4. Répartition mondiale du VHB.

Il existe en Europe un gradient Nord-Sud, les pays nordiques étant moins touchés que le pourtour méditerranéen.
On considère qu'il y a sur la planète 200 à 350 millions de porteurs chroniques du VHB.

2.4. Épidémiologie en France

Même si les chiffres avancés ne font pas l'objet d'un consensus, on peut estimer qu'il y a en France entre 100 000 et 150 000 porteurs chroniques du VHB, que surviennent chaque année 3 000 à 6 000 nouveaux cas d'hépatite B aiguë et que 5 à 10 % de la population rencontre le virus au cours de sa vie. Le pic des hépatites B se situe, tant chez l'homme que la femme, dans la tranche des 15–24 ans.
En ce qui concerne la fréquence du portage de l'Ag HBs dans la population en période d'activité génitale, on dispose de différentes sources dans la littérature.

2.4.1. Femmes enceintes

En métropole, la prévalence de l'Ag HBs chez les femmes enceintes est variable selon les enquêtes et les zones géographiques, allant de 0,52 % à Limoges à 1,56 %, voire 2,3 % en région parisienne, avec une prévalence nationale moyenne de 0,72 % dans une étude multicentrique portant sur 21 500 femmes enceintes *(tableau 8.4)*. Une grande différence est observée selon l'origine de ces femmes : française, 0,15 % ; étrangère, 2,6 %.

Tableau 8.4. Séroprévalence de l'Ag HBs chez les femmes enceintes en fonction de leur origine géographique dans les études de Soulié (6 605 femmes enceintes) et de Denis (14 902 femmes enceintes à Limoges et 21 500 pour l'étude multicentrique).

Lieu de naissance	Région parisienne (Soulié)	Limoges (Denis)	Multicentrique française (Denis)
Métropole	0,82 %	0,25 %	0,15 %
Dom-Tom	3,1 %	4,5 %	NP*
Afrique du Nord	2,0 %	1,2 %	1,7 %
Afrique noire	7,8 %	5,9 %	4,9 %
Asie	5,0 %	7,0 %	5,6 %
Autre	2,5 %	0 %	0,8 %

*Non précisé.

En Martinique, une prévalence de 2,83 % a été retrouvée par Chout sur une série de 2 825 femmes enceintes testées entre 1992 et 1994.
En outre, les prévalences de l'Ag HBs varient :
– selon les niveaux socio-économiques, les prévalences étant plus élevées dans les milieux pauvres où la densité de l'habitation est élevée ;
– selon la parité, mais là encore multiparité, conditions de vie et habitudes culturelles se rejoignent souvent. À Limoges, la séroprévalence de l'Ag HBs passe de 0,35 % pour les primipares à 2,16 % pour les cinquièmes pares ;
– les antécédents de transfusion ou d'ictère, en revanche, ne sont pas significativement corrélés avec une plus forte prévalence de l'Ag HBs.
Il est également intéressant de savoir quelle est la proportion de ces femmes enceintes porteuses de l'Ag HBs qui répliquent intensément le virus, car elles sont a priori plus contagieuses sur le mode sexuel et en même temps à plus fort taux de transmission verticale.
Dans notre étude, les femmes possédant dans leur sérum Ag HBe et/ou ADN du VHB représentent 16,5 % de l'ensemble des femmes enceintes porteuses de l'Ag HBs, avec là encore une grande variabilité selon l'origine géographique : France, 6,25 % ; pourtour méditerranéen, 9,5 % ; Maghreb, 7,7 % ; Afrique sub-saharienne, 18 % ; Asie du Sud-Est, 50 %.

2.4.2. Population homo et hétérosexuelle

Des études réalisées en France chez des homosexuels masculins ont démontré une prévalence élevée des marqueurs du VHB, aussi bien à Paris (Ag HBs : 5,5 %, tous marqueurs : 78,6 %) qu'à Besançon (Ag HBs : 7,8 %, tous marqueurs : 51,9 %).
Un autre travail réalisé à Paris en 1990 chez des hétérosexuels des deux sexes avait révélé une séroprévalence tous marqueurs confondus de 29,4 % chez les hommes et de 17,0 % chez les femmes. Cette étude réalisée à l'hôpital Saint-Louis a confirmé la corrélation avec le nombre de partenaires, l'âge et d'autres maladies sexuellement transmises (gonococcie, syphilis, condylome).

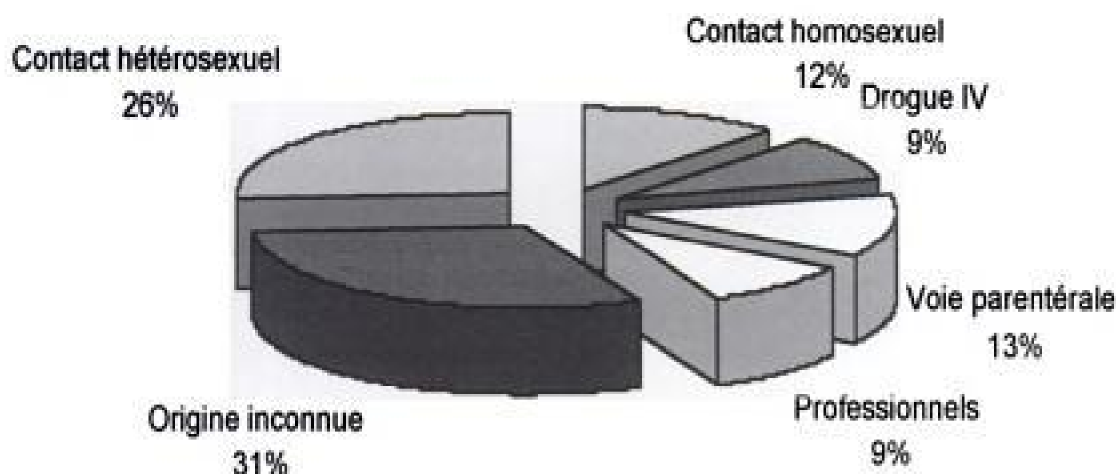


Figure 8.5. Facteurs de risque des hépatites B aiguës dans l'agglomération de Lyon entre 1990 et 1992.

Une étude des facteurs de risque d'hépatite aiguë B dans l'agglomération de Lyon entre 1990 et 1992 a montré que les contacts hétérosexuels dépassent en fréquence la toxicomanie et l'homosexualité *(figure 8.5)*.
Le mode de transmission vénérien et par toxicomanie explique la répartition en fonction de l'âge des hépatites, en Italie notamment *(figure 8.6)*.

3. Données cliniques

Le virus étant peu cytotoxique, c'est l'intensité variable du conflit entre l'agresseur et les défenses immunitaires qui va déterminer la gravité de l'infection et le polymorphisme de l'hépatite B. Les défenses immunitaires mettent en

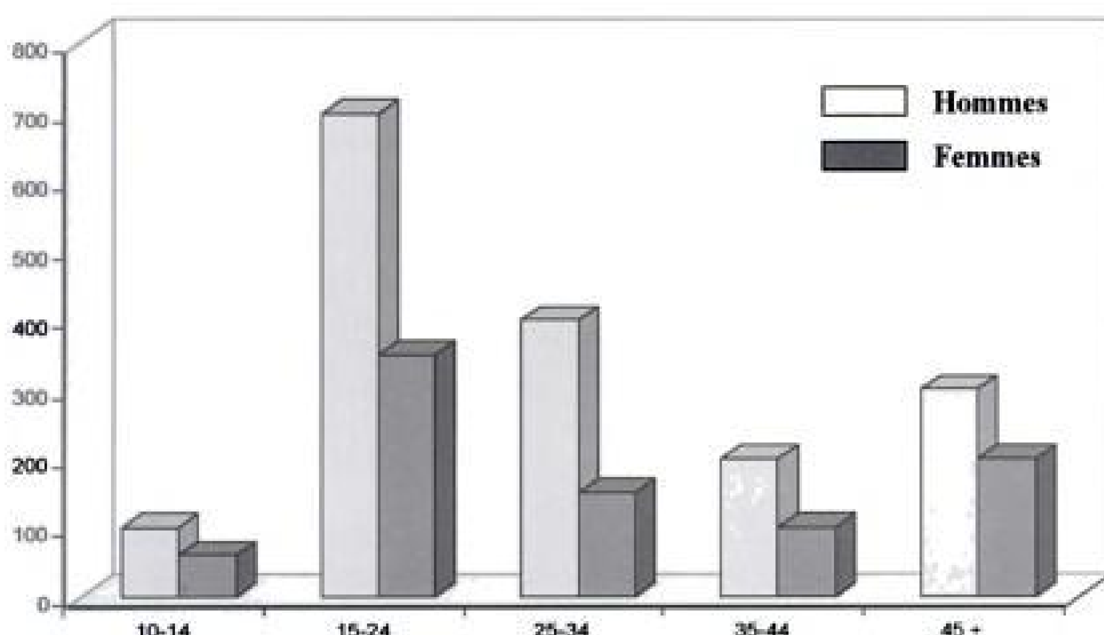


Figure 8.6. Répartition des cas d'hépatite B déclarés en fonction de l'âge en Italie.

jeu deux mécanismes : les lymphocytes T qui attaquent et détruisent des cellules malades, les lymphocytes B qui synthétisent les anticorps spécifiques neutralisant les virus circulants.
Après la contamination, existe une période d'incubation de 30 à 120 jours (en moyenne 10 semaines), inconstamment accompagnée de manifestations pseudo-grippales (fébricule ou fièvre, frissons, céphalées, myalgies, douleurs articulaires...) et, dans la moitié des cas, de troubles digestifs.
Chez 30 % des patients, la phase d'état est symptomatique avec un ictère d'intensité variable, des urines peu abondantes et foncées, des selles normales ou décolorées, un prurit inconstant. Le foie est de volume normal ou légèrement augmenté. L'ictère décroît progressivement, sa durée moyenne est de deux à six semaines. L'anomalie la plus importante pour le diagnostic d'hépatite aiguë est l'augmentation marquée des transaminases.
La symptomatologie est directement liée à l'âge et la maladie est le plus souvent asymptomatique notamment chez le jeune enfant. On retrouve fréquemment des formes anictériques (70–80 %) et, à l'opposé, rares heureusement, des formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes ou subfulminantes (0,1 % des cas) avec nécrose hépatique massive pour lesquelles la mortalité globale est de l'ordre de 70 % en l'absence de greffe hépatique.
L'hépatite chronique se développe au décours d'une hépatite aiguë clinique ou asymptomatique. On parle d'hépatite chronique lorsqu'il y a persistance des anomalies cliniques, biochimiques et/ou du virus, 6 mois après le début d'une hépatite aiguë.
Le risque d'évolution vers la chronicité dépend de l'âge du patient et de son système immunitaire. On cite constamment le taux d'évolution vers la chronicité de 6 à 10 % pour l'hépatite B, mais ce chiffre concerne l'adulte immunocompétent ; le taux est beaucoup plus élevé notamment chez les nouveau-nés infectés (90 %), chez les jeunes enfants ou chez les sujets immunodéprimés ou présentant des tares.
Après quelques mois, les trois quarts de ces formes sont spontanément résolutives et deviennent des hépatites chroniques persistantes. En revanche, les hépatites chroniques actives s'accompagnent d'une destruction massive des cellules. Progressivement, les cellules détruites sont remplacées par du tissu cicatriciel et l'hépatite évolue vers la cirrhose. À un stade tardif, on retrouve des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale. Le foie ne remplit plus son rôle de synthèse et d'épuration, aboutissant ainsi à la mort du malade. Enfin, à long terme, certaines cellules peuvent se transformer et initialiser un cancer primitif du foie survenant plusieurs décennies après l'infection initiale. On considère que 25 % des cirrhoses à VHB évoluent vers un cancer.

4. Diagnostic biologique

4.1. Généralités

Pour porter un diagnostic virologique d'hépatite B, on dispose de toute une batterie de marqueurs directs ou indirects *(tableau 8.5)*.

Tableau 8.5. Terminologie de l'hépatite B.

VHB	Virus de l'hépatite B (particule de Dane)
Ag HBs	Antigène de surface de l'hépatite B
Ag HBc	Antigène nucléaire de l'hépatite B ou antigène de *core*
Ag HBe	Antigène « e » associé au noyau du virus
Anti-HBs	Anticorps dirigés contre l'antigène de surface
Anti-HBc	Anticorps dirigés contre l'antigène nucléaire
Anti-HBe	Anticorps dirigés contre l'antigène « e »

Le diagnostic direct repose en routine sur la recherche dans le sérum d'antigènes viraux (antigène d'enveloppe : Ag HBs, ou lié au *core* : Ag HBe). La recherche d'ADN viral prend un intérêt croissant ; la recherche se fait par hybridation chaude ou froide, cet ADN est quantifiable en pg/mL ou maintenant en nombre de copies/mL ; le recours à une amplification génique (PCR) n'est pas indispensable en routine, du fait des fortes densités virales.
La recherche de la réponse immune repose sur la mise en évidence d'anti-HBc qui signe l'infection virale, mais qui ne permet pas de préjuger de l'évolution, d'anti-HBs signant une guérison et/ou une protection, et d'anti-HBe dont l'apparition est souvent favorable.
Les recherches d'antigènes et d'anticorps VHB sont réalisées en routine par techniques immunoenzymatiques (Elisa). Les techniques radio-immunologiques (RIA) ont été longtemps considérées comme une référence. La présence sérique d'ADN viral, d'Ag HBs et classiquement d'Ag HBe est en faveur d'une réplication virale. La corrélation ADN+ du VHB/Ag HBe+ et ADN–/anti-HBe+ est prise en défaut dans un certain nombre de cas, notamment chez des sujets originaires du pourtour méditerranéen.

4.2. Profils virologiques des différents tableaux cliniques

Les profils sérologiques les plus fréquemment rencontrés au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B sont décrits dans le *tableau 8.6*.

4.2.1. Hépatite aiguë à évolution favorable

Après un délai moyen de 1 à 3 mois suivant le contage, l'Ag HBs devient détectable dans le sérum. Son apparition peut précéder de 2 à 4 semaines les signes biologiques (élévation des transaminases) ou cliniques (ictère). Il persiste en général 1 à 2 mois. Son évolution est décalée par rapport aux transaminases qui peuvent redevenir normales plusieurs semaines avant sa disparition.
Les anti-HBc apparaissent 2 à 4 semaines après l'Ag HBs. Leur présence révèle une réponse de l'organisme à l'infection, mais n'a aucune signification évolutive. Ces anticorps se retrouvent dans la fraction IgM durant la primo-

infection, et leur détection peut se prolonger. La présence de l'Ag HBe signe classiquement la réplication virale. Il disparaît avant l'Ag HBs. L'évolution favorable est annoncée par la normalisation des transaminases, la disparition de l'Ag HBs et de l'Ag HBe, et enfin par l'apparition des anti-HBs.

4.2.2. Hépatites chroniques

Dans leur majorité, les hépatites aiguës sont spontanément résolutives avec apparition de marqueurs de guérison. Certaines d'entre elles (6 à 10 % chez l'adulte) évoluent néanmoins vers la chronicité. On parle d'hépatite chronique pour désigner les atteintes inflammatoires hépatiques évoluant sans amélioration pendant plus de 6 mois, et de porteur chronique si le portage de l'Ag HBs excède cette durée. En fait, dès qu'une réplication active du VHB se poursuit au-delà de 6 semaines, le risque d'évolution vers la chronicité avoisine les 100 %. En conséquence, il est indispensable d'instituer une surveillance régulière pendant des deux premiers mois d'évolution de la maladie. La reconnaissance de deux formes d'hépatite chronique, l'hépatite chronique persistante (HCP) et l'hépatite chronique active (HCA), repose sur l'examen anatomopathologique du foie avec observation de lésions caractéristiques : hyperplasie lymphoïde portale et hépatocytolyse focale dans l'HCP, et nécrose hépatocytaire périportale dans l'HCA. Les formes évolutives montrent des lésions de nécrose en pont, modifiant l'architecture du lobule. Les profils sérologiques révèlent une persistance de l'Ag HBs, de l'Ag HBe et des anti-HBc, les deux antigènes pouvant rester détectables durant plusieurs années, voire la vie entière. Parallèlement, les transaminases demeurent anormalement élevées. Occasionnellement, l'Ag HBe peut disparaître, phénomène suivi de l'apparition d'anti-HBe, réalisant la « première séroconversion » du porteur chronique ; celle-ci ne s'accompagne pas toujours d'une disparition de l'ADN du VHB circulant. À ce stade, le patient devient, en règle générale, porteur chronique de l'Ag HBs.

Tableau 8.6. Profils sérologiques les plus fréquemment rencontrés au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Situation du patient	Ag HBs	Anti-HBs	Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Ag HBe	Anti-HBe
Période d'incubation	+	–	–	–	+	–
Infection aiguë	+	–	+	+	+	–
Convalescence	–	+	+	±	–	+
« Fenêtre sérologique »	–	–	+	±	–	–
Portage chronique	+	–	+	±	±	±
Immunisation	–	+	–	–	–	–

5. Traitement

5.1. Mesures préventives générales

Les modalités de transmission du VHB étant connues, liées à la présence du virus dans le sang et les liquides biologiques, la prévention repose sur des mesures générales visant à prévenir les maladies sexuellement transmises et les expositions au sang.
En milieu de soins, les précautions concernant les soins, le matériel, sont bien codifiées ; le sang et ses dérivés, les organes sont sécurisés par la recherche de différents marqueurs chez les donneurs (Ag HBs, anti-HBc, la recherche de l'ADN du VHB est envisagée...).

5.2. Mesures spécifiques

5.2.1. Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti-HBs

Les immunoglobulines spécifiques anti-HBs provenant de donneurs immunisés contre le VHB peuvent être utilisées dans le contexte d'une immunisation passive après exposition au virus, chez une personne non immune.
Ces immunoglobines confèrent une protection transitoire et elles doivent être relayées par les anticorps induits par la vaccination.

5.2.2. Vaccination contre l'hépatite B

Les premiers vaccins étaient d'origine plasmatique, faits de billes d'Ag HBs présentes dans le plasma, concentrées et inactivées. Ils ont été remplacés par des vaccins obtenus par génie génétique en faisant exprimer par des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) ou des cellules de mammifères (CHO) les gènes codant la protéine S ou préS-S.
On peut utiliser deux schémas vaccinaux, l'un selon un rythme de quatre injections, trois injections distantes d'1 mois et rappel au bout d'1 an (schéma 0-1-2-12), l'autre ne comportant que deux injections distantes d'1 mois et rappel à 6 mois (schéma 0-1-6).
La vaccination induit une immunité protectrice chez 95 à 98 % des vaccinés immunocompétents. L'incidence de la maladie chez les homosexuels masculins et le personnel de santé est réduite de 95 % après vaccination. En Asie, les programmes de vaccination systématique à la naissance ont permis d'abaisser de 10 à 1 % le taux de porteurs chroniques de l'antigène HBs chez les enfants de moins de 10 ans et de diviser par 5 l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez l'enfant.
L'immunité humorale peut être vérifiée et quantifiée par dosage des anti-HBs (on considère classiquement qu'un titre supérieur à 10 UI/L est protecteur), mais une « mémoire immunitaire » permet de protéger le sujet répondeur même après disparition de ces anticorps circulants « protecteurs ». L'efficacité de la vaccination est optimale chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune, avant 25 ans. Des facteurs exerçant une influence négative sur la réponse à la vaccination ont été identifiés ; parmi ceux-ci, on citera l'âge

(l'immunogénicité diminue nettement après 40 ans, voire 25 ans), le sexe (les hommes répondent moins bien que les femmes), l'obésité et le tabagisme.
L'immunité conférée est de longue durée, prouvée sur 10–15 ans, elle pourrait atteindre, voire dépasser 40 ans d'après des modélisations.
En France, la stratégie repose sur la vaccination des sujets à risque (professionnels de santé, familles de porteurs du virus, toxicomanes par voie intraveineuse...) et bien sûr des nouveau-nés de mère Ag HBs positif (mais, dans ce cas, il s'agit de vaccinations curatives). L'extension de la vaccination doit être appliquée à tous les nourrissons et a été proposée à tous les adolescents avec un taux de couverture pour ceux-ci de l'ordre de 85 % en 1998 *(figure 8.7)*. Ce taux est actuellement plus bas en raison des polémiques plus médiatiques que scientifiques touchant le vaccin.
L'objectif de l'Organisation mondiale de la santé est l'intégration de ce vaccin dans les schémas vaccinaux de tous les pays de la planète avant 2010.

5.3. Traitements curatifs

Un traitement antiviral ne peut être proposé qu'aux malades présentant une réplication du virus c'est-à-dire chez lesquels la recherche de l'ADN du VHB est positive.
Quatre molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché pour toutes les hépatites B, il s'agit de l'interféron alpha, de la vidarabine, de la lamivudine et de l'adéfovir.
Chacune de ces molécules permet une disparition de l'Ag HBs dans 20 % des cas environ.
Face à des problèmes d'émergence de résistances et d'échecs thérapeutiques, l'avenir repose probablement sur les multithérapies. À noter que les essais d'immunothérapie curative par vaccination actuellement en cours doivent voir leurs résultats confirmés.

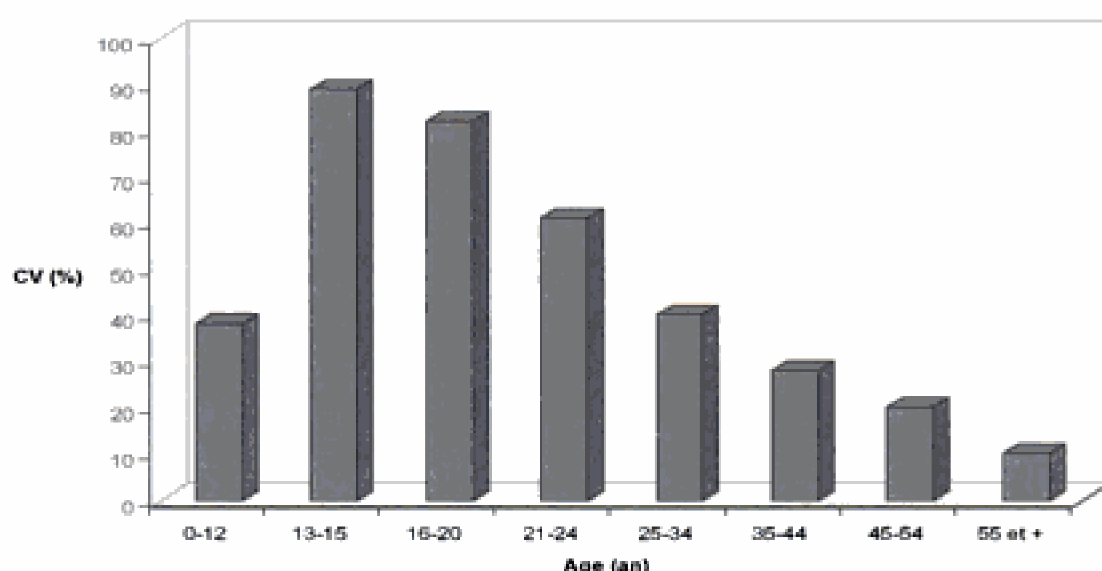


Figure 8.7. Vaccination contre l'hépatite B en France : couverture vaccinale par tranche d'âge (du 01.01.1994 au 31.12.1998).

6. Conclusion

Le virus de l'hépatite B est bien un agent d'infection sexuellement transmissible à part entière. Vu la gravité des hépatites B et les performances modestes de traitements curatifs, la vaccination des groupes à risque (ceux déjà définis, mais aussi tout particulièrement les sujets ayant des partenaires sexuels multiples, les usagers de drogues par voie intraveineuse) constitue une priorité. La vaccination de tous les nourrissons dès aujourd'hui afin de les protéger, et de protéger à terme tous les adolescents et toute la population, constitue un objectif réaliste.

Pour en savoir plus

Alter MJ, Coleman PJ. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. JAMA 1988 ; 262 : 1201-5.

Alter M, Margolis HS. The emergence of hepatitis B. Med Clin North America 1990 ; 74 : 1529-41.

Bennett DL. The control of hepatitis B : the role of prevention in adolescence. London : Gower Medical Publishing ; 1992.

Bompart F, Aufrere A. La transmission sexuelle de l'hépatite virale B. Rev Eur Dermatol MST 1991 ; 3 : 107-14.

Broue P. Hepatite B et grossesse. In : Berribi A, Aassoulin C et Rolland M, Eds. Maladies infectieuses courantes à transmisson materno-fœtale. Paris : Doin ; 2000. p. 65-86.

Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet 1989 ; i : 889-93.

Denis F, Maniez M. Le virus de l'hépatite B (VHB). Cahier de Formation Biologie Médicale 2001 ; 21 : 13-68.

Denis F, Ranger-Rogez S, Tabaste JL, et al. Virus de l'hépatite B. In : Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. Denis E, Ed. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 1999. p. 85-103.

Denis F, Tabaste JL, Ranger-Rogez S et le groupe d'études multicentriques. Prévalence de l'Ag HBs chez 21 476 femmes enceintes. Enquête de douze CHU français. BEH 1994 ; 12 : 53-4.

Douvin C, Dhumeaux D. Hépatites aiguës non-A, non-B. Rev Prat 1990 ; 40 : 1648-50.

Goudeau A, Dubois F. Seroprevalence of hepatitis B in France. Vaccine 1995 ; 13 Suppl 1 : S22-5.

Heathcote J. Viral hepatitis in male homosexuals. Viral Hepatitis Reviews 1997 ; 3 : 39-49.

Hou MC, Wu JC, Kuo BIT, et al. Heterosexual transmission as the most common route of acute hepatitis B virus infection among adults in Taiwan. The importance of extending vaccination to susceptible adults. J Infect Dis 1993 ; 167 : 938-41.

Jenison SA, Lemon SM, Baker LN, Newbold JE. Quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexuel men. J Infect Dis 1987 ; 156 : 299-307.

Mele A, Stazi MA, Gill ON, et al. Prevention of hepatitis B in Italy : lessons from surveillance of type-specific acute viral hepatitis. Epidemiol Infect 1990 ; 104 : 135-41.

Piot P, Andre F. Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals. Amsterdam : Excepta Medica ; 1990.

Wilson BC, Moyer L, Schmid G, et al. Hepatitis B vaccination in sexually transmitted disease (STD Clinics). A survey of STD Programs. Sex Transm Dis 2001 ; 28 : 148-152.

Zoulim F, Trepo C. Virus de l'hépatite B. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). Hépatologie, 7-015-B-30. 1996 : 19 p.

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 9

Hépatite C : est-ce une infection sexuellement transmissible ?

François Denis, Véronique Loustaud-Ratti, Sophie Alain, Sylvie Ranger-Rogez

Les premières études épidémiologiques lancées après la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989 avaient conclu que si la transmission de ce virus était essentiellement parentérale, une transmission sexuelle était possible, voire vraisemblable, sur la base de données épidémiologiques et virologiques, mais les connaissances actuelles conduisent à revoir la place réelle de cette transmission vénérienne.

1. Données virologiques

1.1. Généralités sur le virus

Le virus de l'hépatite C est un virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Il appartient à la famille des *Flaviviridae*. Il possède une enveloppe, hérissée de projections à sa surface. Sa capside est icosaédrique. Le génome est constitué par une molécule d'ARN monobrin, d'environ 9 400 nucléotides avec un seul cadre ouvert de lecture, qui code un précurseur polyprotéique de 3 010 à 3 033 acides aminés selon les isolats. Le virus C, comme la plupart des virus à ARN, présente une grande variabilité génétique.

Les protéines codées par la partie 5' du cadre de lecture ouvert sont structurales (une protéine de capside C, deux protéines d'enveloppe E1 et E2, au sein de laquelle a été identifiée une région hypervariable : HVR). Les protéines codées par la partie 3' sont non structurales et possèdent des fonctions enzymatiques *(figure 9.1)*.

Il existe actuellement pas moins de six génotypes majeurs différents, sans compter les sous-types (au moins 52) ; leur distribution varie avec le mode de contamination et les zones géographiques.

Les mécanismes de réplication intrahépatique du VHC sont encore peu connus.

1.2. Concentration du virus de l'hépatite C dans les liquides biologiques

Dans l'organisme infecté, le virus est présent à des taux très élevés dans les tissus hépatiques puisque l'on peut retrouver des taux d'ARN du VHC allant de 10^8 à 10^{11} copies par gramme de tissu. Par ailleurs, in situ, entre 1 et 5 % des cellules mononucléées du compartiment sanguin expriment les antigènes du VHC.

La réplication du VHC dans le sang périphérique, notamment dans les leucocytes circulants, fait l'objet de controverses.

On estime que le plasma des sujets infectés contient des charges virales plasmatiques comprises entre 10^3 et 10^9 copies/mL.

Les recherches de génome du VHC dans la salive, dans le sperme, les sécrétions génitales, voire les urines, sont restées négatives dans différentes études et ces données négatives ont été confirmées récemment dans un travail réalisé par le National Institute of Health (NIH) qui utilisait une PCR nichée (région conservée 5'UTR) et portait sur 19 patients virémiques non traités.

Du point de vue méthodologique, ces travaux pourraient être critiqués. D'une part, les auteurs ne se sont pas toujours entourés de témoins d'absence

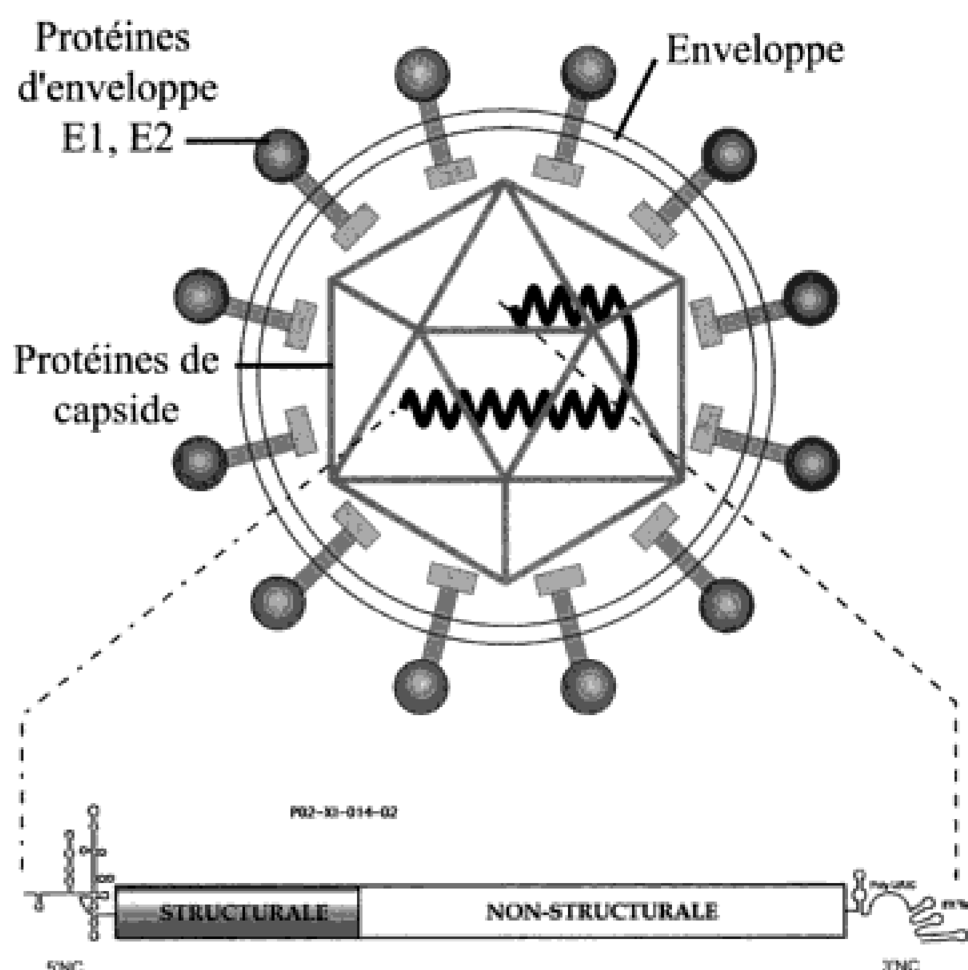


Figure 9.1. Le virus de l'hépatite C.

d'inhibiteurs dans ces liquides biologiques, d'autre part les patients étaient hétérogènes sur le plan de la virémie, avec parfois des virémies faibles (10^2–10^7 copies/mL).
Si, dans la très grande majorité des études conduites rigoureusement, l'ARN du VHC est absent du liquide séminal et des spermatozoïdes de sujets infectés, Levy et al., en 2001, ont toutefois retrouvé de l'ARN du VHC dans le sperme de quatre patients sur 32 présentant une hépatite C active (12 %), avec des charges virales séminales relativement faibles.
Les travaux disponibles recherchant le virus dans les liquides biologiques impliqués dans une transmission vénérienne ne fournissent donc pas d'arguments en faveur d'une propagation du virus par voie sexuelle.
Il faut cependant rappeler que le VHC est présent dans le sang menstruel.

2. Données épidémiologiques

2.1. Générales

La prévalence des infections dues au virus de l'hépatite C est difficile à estimer et varie considérablement selon les régions. On estime, au niveau mondial,

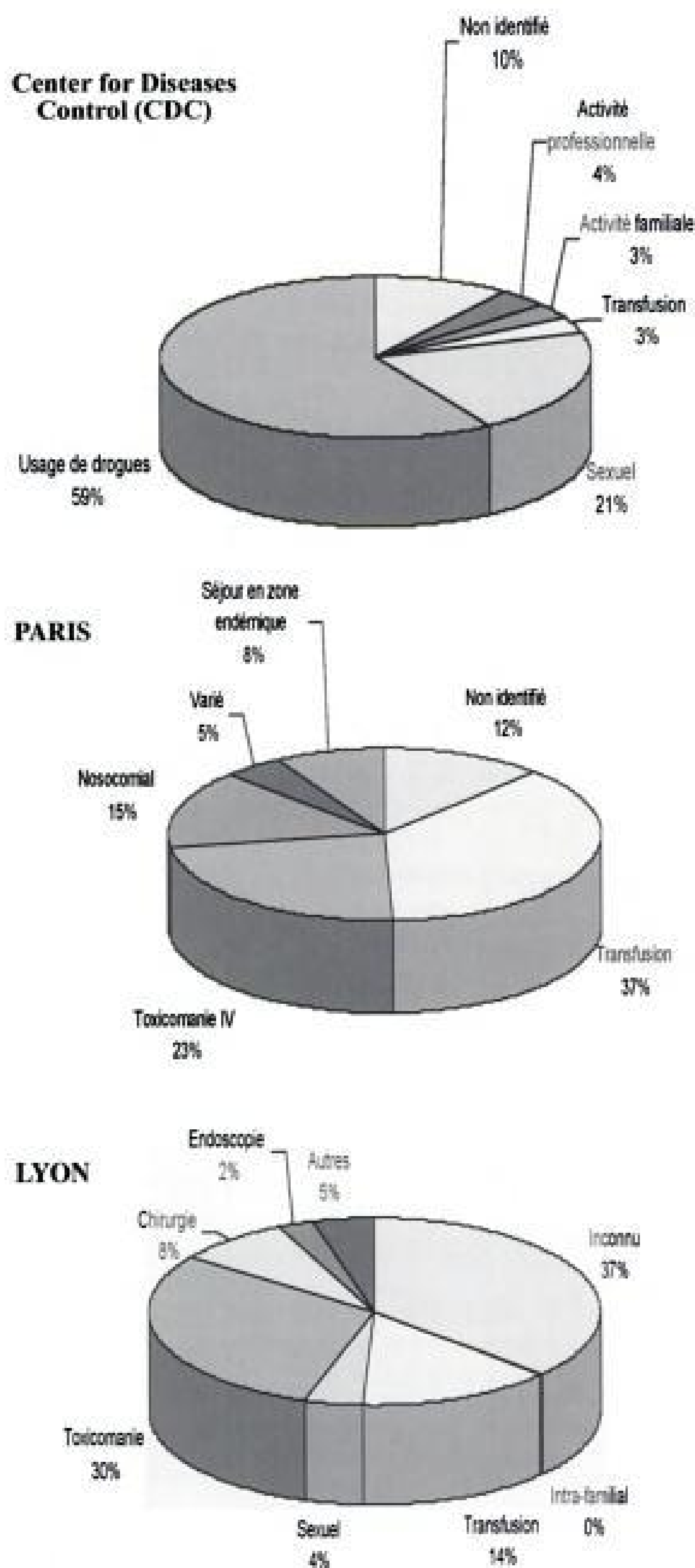


Figure 9.2. Modes de transmission du virus de l'hépatite C.

performants consistant à analyser des séquences notamment dans les zones hypervariables (HVR1). Quand toutes les investigations portant sur les souches sont en faveur d'un même isolat, encore faut-il démontrer que la transmission de la souche au sein du couple relève bien d'une transmission sexuelle ou d'une transmission au sein du foyer (contact avec des plaies, échange de brosses à dents, de rasoirs...) ou d'un autre mode de transmission préconjugal ou extraconjugal.

Dans le cadre d'une étude personnelle explorant 110 conjoints de patients infectés par le VHC, nous avons retrouvé seulement six couples concordants VHC+ et un seul était infecté par une souche de même sous-type ayant 100 % d'homologie en HVR1. Cette étude, non publiée, démontre la faible infectiosité au sein du couple et la place très faible laissée à la transmission vénérienne.

La constatation d'une progression de la séroprévalence chez les partenaires en fonction de l'ancienneté du couple rapportée par des auteurs japonais ne saurait à elle seule constituer un argument en faveur d'une transmission vénérienne.

De même, plusieurs études ont comparé les séroprévalences dans des groupes à risque comme les patients consultant pour MST ou les homosexuels, en utilisant les donneurs de sang comme groupe contrôle. Ceux-ci constituent une population ciblée sans facteur de risque détecté par l'interrogatoire, et sans marqueur biologique d'agent reconnu comme sexuellement transmissible (VHB, *T. pallidum)*. Méthodologiquement, le choix d'une population « témoin » trop ciblée comme les donneurs de sang peut introduire un biais de sélection, majorant l'importance de certains facteurs de risque. Ainsi, une étude réalisée en Espagne montre une séroprévalence du VHC (Elisa–1) de 12 % chez des homosexuels masculins comparée à celle de 0,78 % trouvée chez des donneurs de sang !

Dans les pays développés, la plupart des études concluent que les contacts sexuels constituent un mode mineur de transmission. Toutefois, des publications récentes essentiellement anglo-saxonnes telle celle de Hyams en 2001, qui reprennent des données souvent anciennes, considèrent que le fait d'avoir des partenaires multiples constitue un facteur de risque et réaffirment que 15 à 20 % des infections par le VHC seraient dues à des activités sexuelles à haut risque ; la transmission sexuelle du VHC serait même selon le CDC en progression nette entre 1989–90 et 1995–96.

Cette position est loin d'être partagée par tous, notamment par les auteurs français *(figure 9.2)*.

Une étude réalisée chez des partenaires de sujets porteurs du VHC conclut à une transmission plus efficace dans le sens homme–femme que dans le sens contraire, mais ce serait l'inverse pour d'autres auteurs.

Dans les pays en voie de développement, une revue de la littérature concernant l'Afrique avait montré que, si l'on prend en compte les études portant sur des populations appariées pour l'âge, les séroprévalences VHC ne sont pas significativement différentes chez les consultants pour MST et dans la population générale. Un travail réalisé récemment en Côte d'Ivoire va dans le même sens, la séropositivité n'est pas plus associée au nombre de partenaires durant les douze derniers mois qu'aux antécédents d'infections sexuellement transmises,

y compris avec ulcérations génitales. De même, lors d'une étude portant sur la séroprévalence comparée chez les prostituées et les femmes enceintes en République démocratique du Congo, les auteurs confirment le rôle limité joué par la transmission sexuelle du VHC, mais surtout émettent l'hypothèse que les traitements injectables des MST pourraient, eux, jouer un rôle dans la transmission du virus de l'hépatite C.

2.3.2. Place réelle des transmissions hétérosexuelles ou homosexuelles

En dehors des États-Unis, les études réalisées dans les pays riches, mais aussi dans les pays en développement où l'on retrouve des prévalences VHC souvent élevées, ne retrouvent pas d'arguments épidémiologiques en faveur d'une transmission hétérosexuelle.

Alors que la transmission des virus véhiculés par le sang est généralement plus efficace chez les hommes homosexuels que chez les hommes ayant des rapports hétérosexuels, le risque de transmission du VHC à la faveur d'une activité homosexuelle masculine n'apparaît pas plus élevé que chez les hétérosexuels, y compris à partir des données obtenues dans des consultations pour MST. Un travail personnel et une revue de la littérature portant sur des sujets infectés par le VIH ne fait pas apparaître une plus forte séropositivité VHC chez les homosexuels que chez les hétérosexuels *(tableau 9.1)*.

De même, dans des groupes témoins non infectés par le VIH, nous trouvons une séropositivité pour le VHC de 0,9, 1 et 1,9 %, respectivement chez les homosexuels, les bisexuels et les hétérosexuels.

De plus, la séropositivité VHC ne semble pas croître avec la durée de l'homosexualité.

La revue de la littérature due à Haley et Fischer portant sur le risque de transmission du VHC lié à l'activité sexuelle fait apparaître que les différentes études ne sont pas exemptes de critiques méthodologiques, que les risques relatifs sont le plus souvent faibles pour les études exploitables *(figure 9.3)*.

La transmission du VHC par des rapports anaux suggérée par certains est niée par d'autres. Toutefois, une étude due à Feldman concernant des femmes engagées dans des rapports sexuels à très haut risque a montré que celles-ci auraient 14,2 fois plus de risque de contracter une hépatite C que les autres femmes. Par ailleurs, une publication due à Halfon a montré sur des arguments moléculaires que c'était bien la même souche qui avait été transmise dans le sens homme–femme probablement à la faveur d'un seul épisode de rapports à la fois orogénitaux, vaginaux et anaux, mais sans que l'on connaisse la charge virale du donneur.

Si, pour certains, la transmission du VHC pourrait être favorisée par le VIH en raison d'une plus forte réplication virale du fait de l'immunosuppression, ceci n'est pas retrouvé dans un travail personnel qui montre que, parmi des groupes de sujets statistiquement appariés et exposés à un risque sexuel, la séroprévalence VHC est respectivement de 1,5 et 1,7 % dans le groupe infecté par le VIH et le groupe témoin ; il en a été de même dans des études réalisées en Aquitaine dans le même type de population et dans la même région chez les partenaires de sujets hémophiles co-infectés par le VIH et le VHC.

Tableau 9.1. Prévalence des anti-VHC chez les patients infectés par le VIH.

Auteur	Denis	Librecht	Mendel	Rey	Saillour	Quaranta	Dorruci	Francisci
Pays	France	France	France	France	France	France	Italie	Italie
Ville	Limoges	Tourcoing	Rouen	Strasbourg	Bordeaux	Nice	Multicentrique	Peruge
Effectifs	500	844	161	308	1935	272	416	404
Drogués par voie intraveineuse	82,4 %	70,4 %	57,9 %	94 %	90,5 %	78,3 %	87,9 %	71,8 %
Transfusés	46,0 %	17,6 %	77,8 %	87,5 %	70,6 %	31,2 %	ND*	71,4 %
Homo/bisexuels	1,9 %	0,25 %	11,5 %	4,6 %	3,8 %	2,9 %	11,6 %	6,7 %
Hétérosexuels	0,9 %	2 %	16,7 %	11,9 %	15,6 %	18,3 %	19,7 %	18,7 %

*ND : non disponible.

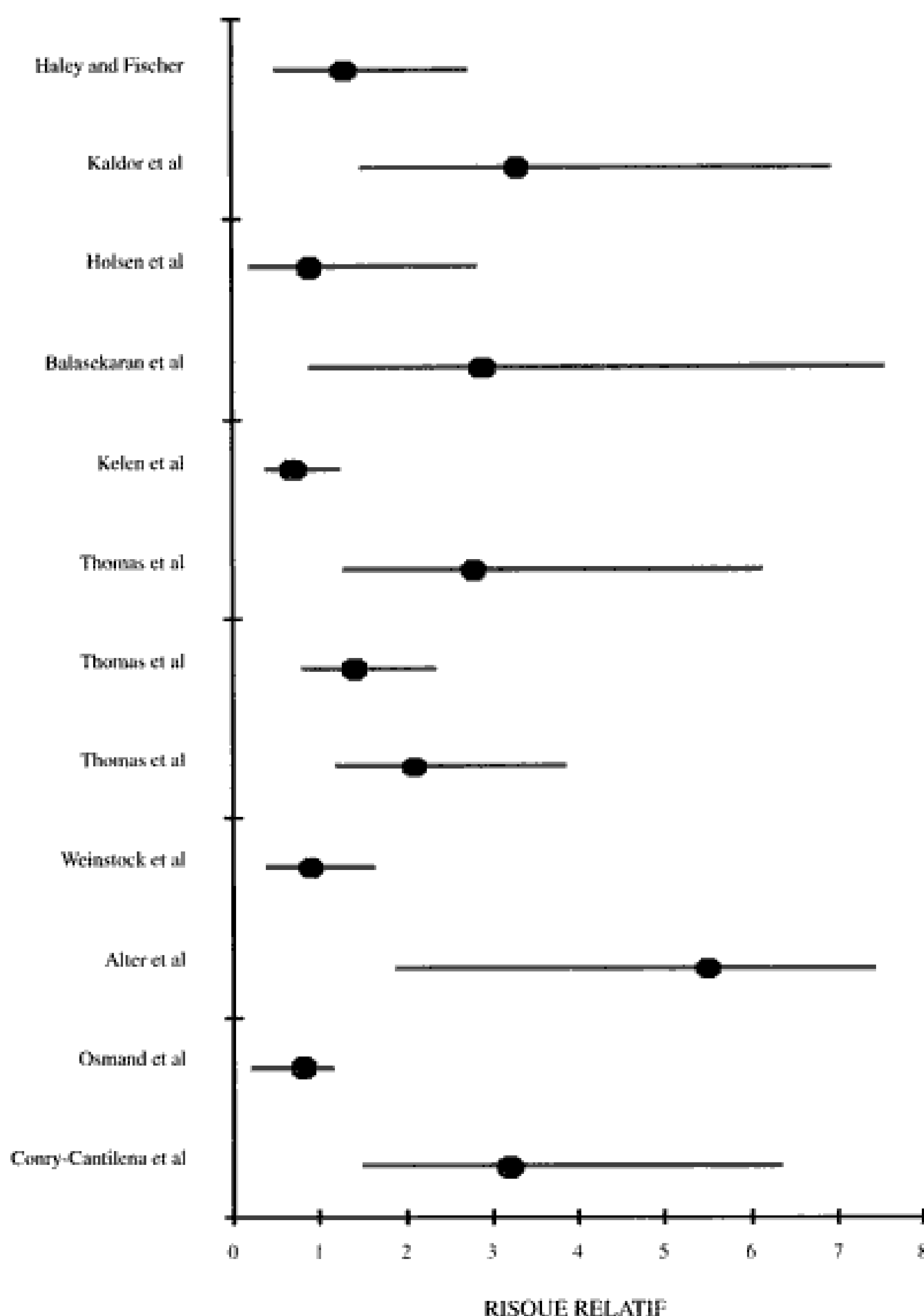


Figure 9.3. Risque relatif (intervalle de confiance 95 %) d'association entre infection par le VHC et promiscuité sexuelle (adapté de Haley et al.).

3. Données cliniques

Quel que soit le mode de transmission du virus, l'hépatite aiguë survient après une période d'incubation de l'ordre de 4 à 12 semaines. Cependant, l'hépatite aiguë passe le plus souvent inaperçue car elle est asymptomatique dans plus de 90 % des cas ou s'accompagne habituellement d'une symptomatologie

expositions au sang (sang, produits dérivés sécurisés), seringues et aiguilles à usage unique ou stérilisées, précautions pour piercing, tatouage...
Dans l'entourage d'un porteur de VHC, il ne faut pas échanger rasoirs, brosses à dents et il faut prendre des précautions lors de soins de plaies.
Sous l'angle du risque vénérien, on peut reprendre les conclusions de la conférence de consensus qui préconisait seulement de pratiquer des rapports sexuels protégés en cas de rapports traumatiques, de lésions génitales ou pendant la période menstruelle.

5.2. Curatives

Le traitement curatif repose sur l'interféron alpha (classique ou pégylé) associé ou non à la ribavirine. Globalement, une guérison peut être obtenue grâce aux antiviraux dans plus de 50 % des cas.

6. Conclusion

En fait, la transmission du VHC entre partenaires sexuels est essentiellement parentérale et on peut considérer avec Van der Poel que la transmission du VHC par contact sexuel est soit inexistante, soit au mieux extrêmement faible, inférieure à 1 cas pour 600–700 années d'exposition au sein d'un couple.
Actuellement, on peut confirmer cette opinion et considérer que, si cette transmission vénérienne existe, elle n'apporte pas de contribution substantielle à la transmission du VHC dans une population. Ceci n'empêche pas de souhaiter que cette modalité de transmission soit mieux explorée afin d'évaluer le rôle que pourraient jouer les charges virales, les modifications des barrières muqueuses (MST facilitantes) et des pratiques sexuelles à haut risque.

Pour en savoir plus

Alter MJ, Hutin Y JF, Armstrong GL. Epidemiology of hepatitis C. In : Liang TJ, Hoofnagle JH, Eds. Hepatitis C. San Diego : Academic Press ; 2000. p. 169-83.

Conférence de consensus : conclusions et recommandations du jury. L'hépatite C : dépistage et traitement. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 21 : S201-11.

Debono E, Halfon P, Bourliere M, et al. Absence of hepatitis C genome in semen of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization. Liver 2000 ; 20 : 257-61.

Denis F, Adjide CC, Rogez S, et al. Séroprévalence des marqueurs du virus des hépatites B, C et D chez 500 patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. Path Biol 1997 ; 45 : 701-8.

Feldman JG, Minkoff H, Landesman S, Dehovitz J. Heterosexual transmission of hepatitis C, hepatitis B and HIV1 in a sample of inner city women. Sex Transm Dis 2000 ; 6 : 338-42.

Haley RW, Fischer RP. Commercial tattoing as a potentially important source of hepatitis C infection. Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. Medicine 2001 ; 80 : 134-51.

Halfon P, Riflet H, Renou C, Quentin Y, Cacoub P. Molecular evidence of male-to-female sexual transmission of hepatitis C virus after vaginal and anal intercourse. J Clin Microbiol 2001 ; 39 : 1204-6.

Hess G, Massin G, Rossol L, et al. Hepatitis C virus and sexual transmission. Lancet 1989 ; ii : 987.

Hsu HH, Wright TL, Luba D, et al. Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with the polymerase chain reaction. Hepatology 1991 ; 14 : 763-7.

Hyams KC, Riddle J, Rubertone M, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infections in the US military : a seroepidemiologic survey of 21 000 troops. Am J Epidemiol 2001 ; 153 : 764-70.

Huet C, Dabis F, Saillour F, et al. Étude multicentrique de la transmission intrafamiliale du virus de l'hépatite C dans le contexte de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Gastroenterol Clin Biol 2000 ; 24 : 611-7.

Laurent C, Henzel D, Mulanga-Kabeya C, et al. Seroepidemiological survey of hepatitis C virus among commercial sex workers and pregnant women in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. Int J Epidemiol 2001 ; 30 : 872-7.

Levy R, Bourlet T, Garcia A, et al. Prise en charge en AMP des couples sérodifférents : sperme et VHC. Reprod Hum et Hormones 2001 ; 14 : 373-8.

Major ME, Eehermann B, Feinstone SM. Hepatitis C viruses. In : Knipe DM, Howley PM, Eds. Virology. Vol 2. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001. p. 1157-61.

Nicot T, Rogez S, Denis F. Épidémiologie de l'hépatite C en Afrique. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 21 : 596-606.

Osella AR, Massa MA, Joekes S, et al. Hepatitis B and C virus sexual transmission among homosexuel men. Am J Gastroenterol 1998 ; 98 : 49-52.

Riestra S, Carcaba V. Hepatitis C virus : evidence for sexual transmission. Br Med J 1991 ; 303 : 310-1.

Saillour F, Dabis F, Dupon M, et al. Prevalence and determinants of antibodies to hepatitis C virus and markers for hepatitis B infection in patients with HIV infection in Aquitaine. Br Med J 1996 ; 313 : 461-4.

Semprini AE, Persico T, Thiers V, et al. Absence of hepatitis C virus and detection of hepatitis G virus/GB virus C RNA sequences in the semen of infected men. J Infect Dis 1998 ; 177 : 848-54.

Serfaty L. L'infection par le VHC est-elle une MST ? Viral 2001 ; 24 : 4-5.

Terada S, Kawanishi K, Katayama K. Minimal hepatitis C infectivity in semen. Ann Int Med 1992 ; 117 : 71.

Van der Poel CL. Hepatitis C virus. Epidemiology, transmission and prevention. In : Reesink HW, Ed. Hepatitis C virus. Curr Stud Hematol Blood Transf Basel Karger 1994 ; 61 : 137-63.

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 10

Infections génitales à papillomavirus (HPV) : mise au point, nouveaux concepts et applications

Joseph Monsonego

Caractéristiques des HPV
Données épidémiologiques
Indicateurs pronostiques de l'infection à HPV
Mécanisme de la carcinogenèse
Dépistage du cancer du col : situation actuelle
Méthodes de détection des HPV
Test HPV en pratique clinique
Annexe

La recherche de l'agent causal a été à la base du succès de la lutte contre la plupart des maladies infectieuses. On aurait pu penser que l'acquisition des outils nécessaires pour détecter la présence des papillomavirus humains (HPV) aurait été suivie rapidement d'une large utilisation de ces tests pour détecter les femmes à haut risque de néoplasies cervicales présentes ou à venir. Cependant, bien que des sondes moléculaires pour la recherche des HPV aient été disponibles dès 1983, les médecins ne se sont pas intéressés tout de suite aux applications cliniques potentielles de ces tests. La raison de ce désintérêt réside au moins pour partie dans les conceptions erronées créées par les premières études de PCR qui utilisaient des modalités très imprécises, ce qui a conduit à des publications montrant une faible sensibilité, une spécificité médiocre et à des estimations considérablement atténuées quant à la relation entre l'infection à HPV, l'activité sexuelle et les néoplasies cervicales.

Une nouvelle génération de tests HPV a permis de montrer l'étroite association entre l'infection à HPV et le cancer invasif du col utérin. Leur forte sensibilité et une spécificité acceptable ont été rapportées. La revue des études épidémiologiques sur l'infection à HPV établit le rôle de ces virus comme facteur causal indépendant des néoplasies cervicales intraépithéliales (*cervical intraepithelial neoplasia* : CIN) et du cancer du col. Ces données prouvent aussi la valeur potentielle du test HPV dans le domaine clinique.

Les associations importantes, rapportées dans la littérature, peuvent être résumées comme suit : des études cas-contrôles ont établi que la plupart des femmes ayant une CIN ont un HPV détectable dans des proportions significativement plus élevées que les contrôles ; la détection des HPV est associée à un risque de néoplasie cervicale au moins dix fois plus élevé que les sujets HPV négatifs ; plus la dysplasie a un grade élevé, plus forte est la prévalence de l'infection à HPV ; le risque relatif d'association d'une CINIII avec le HPV est de 40 ; le pourcentage des CIN attribué à une infection à HPV est d'au moins 90 % ; la détection des HPV chez des femmes ayant des frottis normaux est un facteur prédictif de risque accru de détection de CIN futures ; enfin, le risque de progression de lésions liées aux HPV peut être corrélé aux types viraux.

Étant donné l'association très forte qui existe entre les HPV et les néoplasies cervicales et la possibilité que les quelques tumeurs HPV négatives puissent représenter de rares exemples de détectabilité réduite, l'infection virale a été proposée comme l'événement précurseur plus ou moins lointain susceptible de conduire au cancer du col.

1. Caractéristiques des HPV

Les HPV sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés, composés de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ. La diversité génomique des HPV a permis d'individualiser plus de 80 génotypes.

L'analyse comparée des séquences nucléotidiques des papillomavirus dans les différentes espèces a révélé une organisation génétique commune. Une dizaine de phases ouvertes de lecture (ou ORF : *open reading frame* des

Anglo-Saxons) portées par un seul des deux brins d'ADN sont groupées en une région E (*early*) codant des protéines non structurales et une région L (*late*) codant les protéines de capside (*figure 10.1, tableau 10.1*). La région non codante (*non coding region*, NCR), comprenant 400 à 1 000 nucléotides et située entre les ORF L1 et E6/E7, est très variable. Elle contient un site *ori* (site d'origine de la réplication virale), les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription. Ces séquences sont des sites reconnus par des facteurs d'origine cellulaire ou virale.
La protéine virale E2 intervient à la fois dans la réplication et la modulation de la transcription du génome des HPV. La réplication virale est étroitement contrôlée par la protéine E1, couplée à la protéine E2. L'hétérodimère E1-E2 se lie à la séquence *ori* qui possède un site de liaison pour E1 (E1BS : *E1 binding site*) flanqué lui-même de plusieurs sites de liaison pour E2 (E2BS). Une mutation dans le site E1BS ou des mutations des protéines E1 et/ou E2 s'accompagnent d'une diminution, voire d'un arrêt de la réplication virale.
La protéine E2, sous forme d'homodimère, module la transcription des gènes E6/E7 ; elle bloque l'expression de ces gènes. Les protéines E5, E6 et E7 sont impliquées dans les processus d'immortalisation et de transformation cellulaire. La protéine L1 est la protéine majeure de capside. Capables de s'auto-assembler en l'absence d'autres protéines virales pour former des particules

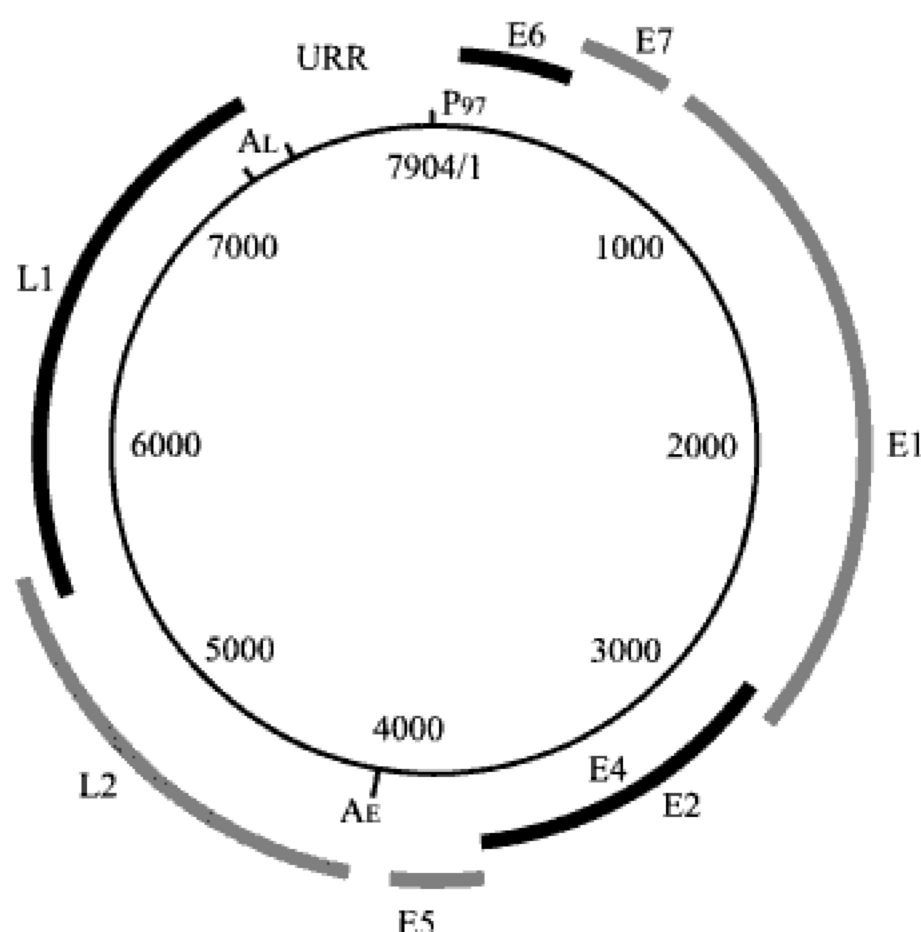


Figure 10.1. Organisation génomique des HPV.

Tableau 10.1. Les gènes des HPV et leurs fonctions.

Gènes	Fonctions
Gènes précoces (E)	
– E1	Réplication de l'ADN (hélicase)
– E2	Facteur de transcription et de réplication de l'ADN
– E4	Interaction avec la cytokératine
– E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
– E6	Immortalisation et transformation
– E7	Immortalisation et transformation
Gènes tardifs (L)	
– L1	Protéine majeure de capside
– L2	Protéine mineure de capside

virales vides ressemblant à des capsides et dénommées VLP (*virus like particles*), ces protéines L1 possèdent les mêmes épitopes conformationnels que la protéine native et sont hautement immunogènes. Elles sont une source d'antigènes pour le développement de tests sérologiques Elisa et pour la production de vaccins. La protéine L2, protéine mineure de capside, est capable de lier l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capside. En association avec la protéine L1, elle permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capside.

Les HPV ont un tropisme cutanéomuqueux. La réplication virale n'a lieu que dans les couches superficielles très différenciées des épithéliums malpighiens alors que, dans les couches basales, seules sont exprimées les régions précoces. L'effet cytopathogène résultant de la réplication des HPV se traduit par la présence de koïlocytes, cellules vacuolisées à gros noyaux dont la présence dans les frottis est pratiquement pathognomonique d'une infection virale à HPV.

2. Données épidémiologiques

Parmi les génotypes d'HPV (plus de 80), une vingtaine ont un tropisme génital. Parmi eux, on distingue les HPV dits à « haut risque » (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68) et les HPV dits « à bas risque » (HPV6, 11, 42, 43 et 44). De nombreuses études ont montré que les femmes infectées par les HPV à haut risque ont un risque élevé de progression vers une CIN par rapport à celles infectées par les HPV à bas risque et une incidence marquée de cancers du col par rapport aux femmes non infectées.

Le rôle des HPV dans l'épidémiologie des néoplasies intraépithéliales est l'un des plus fascinants développements de nos connaissances sur les processus de

carcinogenèse du col de ces dernières années. Aujourd'hui, nous connaissons avec précision les mécanismes moléculaires par lesquels les HPV agissent dans le développement des néoplasies.

2.1. Infection à HPV

L'infection génitale à HPV est l'une des maladies sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Alors que les premières études utilisant la PCR dans des conditions non satisfaisantes indiquaient un taux de prévalence de l'infection d'environ 80 %, ainsi que des variations importantes pour les génotypes de HPV chez les femmes saines et celles présentant une pathologie cervicale, les études plus récentes utilisant des PCR plus spécifiques indiquent en fait que moins de 10 % des femmes saines après 35 ans sont porteuses d'HPV.
La prévalence de l'infection à HPV est fonction de l'âge : le pic de prévalence se situe entre 20 et 25 ans ; cette prévalence diminue ensuite très sensiblement *(figure 10.2)*. Ce pic de prévalence correspond assez bien à celui des atypies cytologiques (koïlocytes) causées par les HPV. Il est par ailleurs démontré que la présence de HPV chez les jeunes femmes est fortement corrélé au nombre

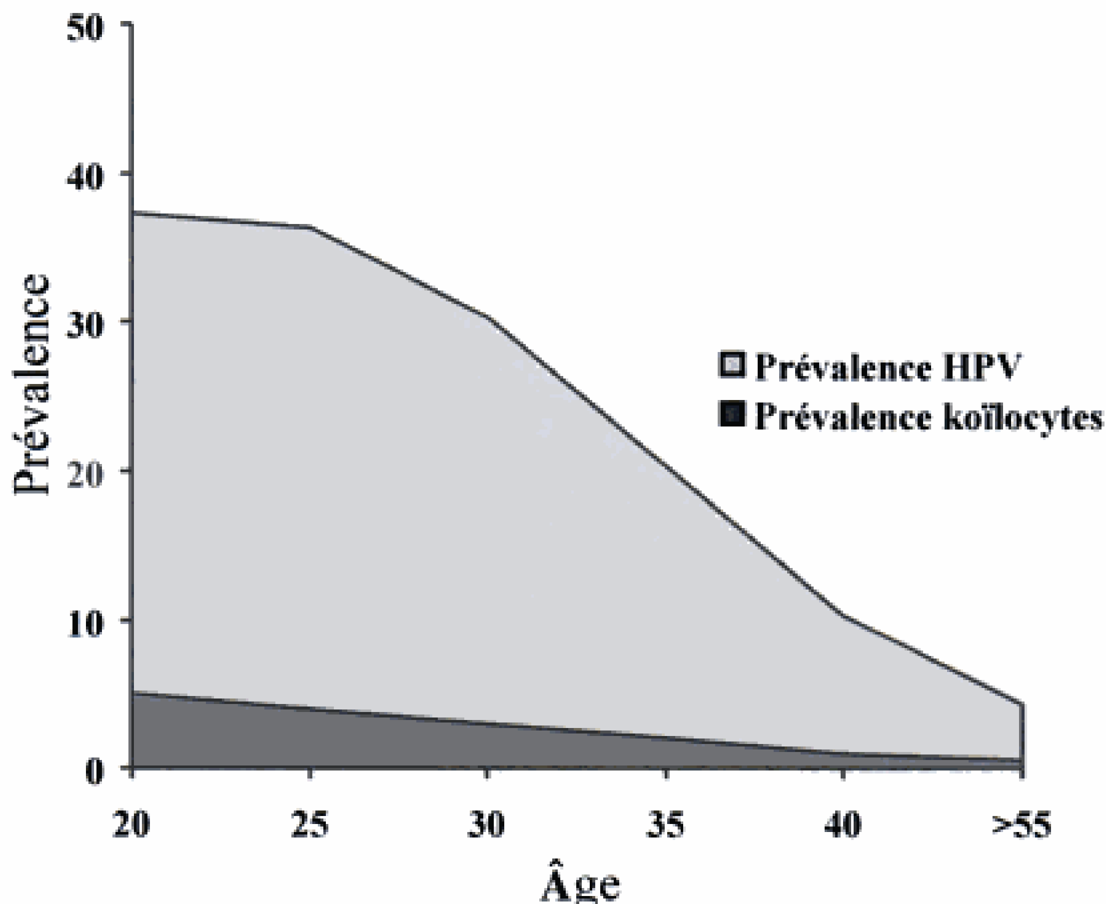


Figure 10.2. Prévalence (%) du portage d'un HPV (PCR ou test *hybrid capture*) et de la présence de koïlocytes dans les frottis.

de partenaires sexuels et il est vraisemblable que plus de 40 % des femmes en activité sexuelle sont ou ont été exposées aux HPV.
La diminution du taux de prévalence avec l'âge reflète l'acquisition d'une immunité aux différents types de HPV ainsi que la diminution du nombre de partenaires et suggère qu'une grande proportion des infections à HPV sont transitoires. Toutefois, si l'acquisition d'une immunité spécifique est responsable de la disparition des virus avec l'âge, nous ne savons pas si cela correspond à une élimination du virus ou simplement à la non-détection par les techniques habituelles d'une faible quantité de virus résiduel. Aussi, la détection de l'ADN des HPV chez la femme après 35 ans reflète habituellement la persistance de l'infection qui est souvent corrélée à une forme clinique. De la même façon, une charge virale élevée est significativement corrélée à la présence de lésions plutôt qu'à une forme latente. Le suivi au long cours des femmes par typage viral utilisant des méthodes ultrasensibles ne confirme pas toujours la progression de ces cas en CIN. Seules les méthodes détectant une charge virale élevée permettraient de prédire plus spécifiquement le risque de lésion actuel ou futur.

2.2. Néoplasies cervicales

La majorité des études confirme une augmentation très sensible de l'incidence et de la prévalence des CIN. La moyenne d'âge des femmes porteuses de CIN a diminué, suggérant l'âge précoce de l'acquisition des HPV. Ces observations coïncident avec l'augmentation d'incidence des cas de cancer du col chez les femmes jeunes avant 40 ans dans certains pays. Une large revue des données cytologiques collectées en Colombie britannique de 1949 à 1983 indique un doublement des cas de CIN chez les femmes âgées de 20 à 29 ans dans les années 1970.
Malgré le succès attribué au dépistage cytologique de masse dans la diminution d'incidence du cancer du col, une augmentation d'incidence des carcinomes in situ a été observée aux États-Unis chaque année, totalisant 200 à 300 % d'augmentation depuis ces cinq dernières décennies. Ces données pourraient suggérer la possibilité d'une augmentation de l'incidence du cancer du col dans les prochaines années. Même dans les pays où le dépistage du cancer du col a fait la preuve de son efficacité par la diminution de son incidence, les récentes données rapportées à l'âge ont montré, en particulier en Angleterre et aux États-Unis, une augmentation des cancers du col chez les femmes jeunes dans les tranches 25–29 ans et 30–34 ans ; cette tendance ne semble cependant pas confirmée ailleurs. L'augmentation d'incidence du cancer du col semble limitée au type de cancer du col qui est le moins bien détecté, à savoir l'adénocarcinome du col. Même dans les pays où le dépistage a fait la preuve de son efficacité, l'incidence de ce cancer n'a pas diminué. Par ailleurs, l'augmentation de risque de cancer du col, quel que soit le type de cancer, a été observée lorsque les intervalles du dépistage excédaient 2 ans. Les femmes ayant un dépistage triennal ont un risque accru (× 3,9) de développer un cancer du col comparées aux femmes dépistées tous les ans, et ce risque augmente de 13 fois pour les femmes dont l'intervalle est de plus de 10 ans.

2.3. Infection à HPV et néoplasies cervicales

Les deux facteurs de risque traditionnels du cancer du col sont l'âge précoce des premiers rapports et le nombre de partenaires sexuels. Le risque diminue graduellement lorsque l'âge des premiers rapports se situe entre 20 et 23 ans. Cela suggère la vulnérabilité du col à un âge précoce. Lors des premiers rapports, cette vulnérabilité tient probablement à l'immaturité de la zone de transformation du col et à la métaplasie malpighienne active chez la jeune femme, rendant cette zone sensible au processus de transformation par un agent sexuellement transmissible. Toutefois, l'association à l'âge précoce des premiers rapports est plus souvent corrélée au nombre de partenaires sexuels. L'association entre l'activité sexuelle et le développement des CIN a été rapportée comme directement corrélée au risque de l'infection cervicale à HPV chez les femmes jeunes. Le rôle du partenaire masculin influence le risque. L'identification des hommes qui ont plus d'une partenaire dans le risque de développement de CIN chez la conjointe suggère un facteur étiologique sexuellement transmis. Aussi, l'importance de la vie sexuelle de la femme et de son partenaire en termes de risque de développement de cancer du col est aujourd'hui bien comprise comme étant la conséquence de l'exposition à l'infection aux HPV. De la même façon que l'âge précoce des premiers rapports comme facteur de risque de cancer du col n'est que le reflet de l'acquisition précoce des HPV, le nombre de partenaires sexuels est aussi la traduction de l'exposition répétée aux HPV. Ainsi, l'exposition à un seul partenaire sexuel est associée à la détection de l'ADN des HPV par PCR dans 21 % des cas, l'exposition à dix partenaires ou plus est significativement corrélée à une augmentation de la détection d'environ 69 %.

En Europe, près de 70 % des cancers du col sont associés aux HPV16. En Asie du Sud-Est, les HPV18 sont présents dans près de 32 % des cas, alors qu'en Amérique du Nord et en Afrique, les HPV45 sont détectés en moyenne dans 13 % des cancers du col.

Malgré la fréquence relative de l'infection à HPV chez la jeune femme, les CIN à cet âge sont relativement rares *(figure 10.3)*. Ainsi, entre 15 et 25 ans, la prévalence de l'infection à HPV est de 30 à 35 %, celle des atypies koïlocytaires est d'environ 4 %, celle des CINIII de 0,01 % et les cancers du col sont pratiquement inexistants. Chez les femmes ayant des frottis normaux, la prévalence de l'infection à HPV diminue avec l'âge. Elle passe ainsi de 30 % entre 15 et 25 ans à 4 % après 55 ans. De la même façon, la prévalence de l'infection à HPV d'après les atypies koïlocytaires observées sur les frottis diminue avec l'âge, passant de 4 % entre 15 et 20 ans à moins de 1 % après 55 ans *(figure 10.2)*. À l'inverse, l'incidence des CINIII augmente avec l'âge. On note un pic entre 25 et 29 ans et une diminution par la suite probablement due en partie à un dépistage insuffisant après 30 ans. Ainsi, entre 15 et 20 ans, la prévalence des CINIII se situe à 0,01 % pour atteindre entre 25 et 30 ans un taux de 0,1 % et diminuer à environ 0,01 % après 55 ans. De la même façon, l'incidence du cancer du col augmente en plateau jusqu'à 35–39 ans et continue d'augmenter très légèrement après cet âge. Dans les pays développés, elle est évaluée à environ à 0,1 pour 100 000 entre 15 et 20 ans, 10 pour 100 000 entre 35 et 39 ans et 12 pour 100 000 vers 55 ans *(figure 10.3)*.

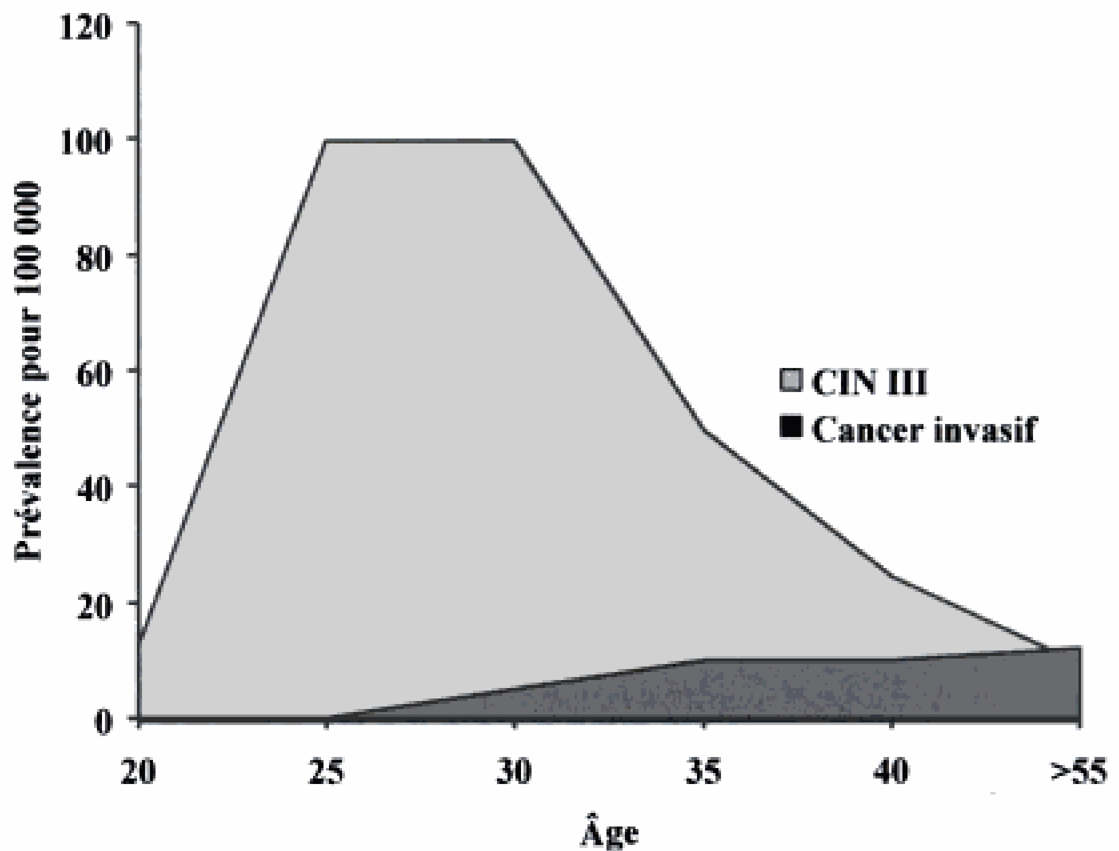


Figure 10.3. Prévalence (pour 100 000) des CINIII et des cancers invasifs du col.

Autour de la quarantaine, la prévalence de l'infection à HPV est d'environ 10 %, celle des atypies koïlocytaires de 1 %, celle des CINIII de 0,1 % et celle du cancer invasif de 0,01 %. Le rapport cancer/infection à HPV est donc de 1 pour 1 000 à 40 ans. En revanche, on peut dire que si la prévalence de l'infection à HPV entre 15 et 20 ans est de 35 % et celle du cancer du col entre 35 et 40 ans de 0,01 %, le rapport de l'infection au cancer est de 1 cancer du col pour 3 500 femmes infectées à un âge jeune. Cependant, en l'absence de dépistage du cancer du col, on peut penser que le rapport infection cancer du col/HPV serait de 10 à 50 fois plus important soit, en termes de relation directe, 1 pour 100 à 1 pour 20. Tout cela suggère que la majorité des infections à HPV, en particulier chez la jeune femme, sont transitoires mais que l'impact de l'infection à HPV sur le développement des néoplasies du col est fort.

3. Indicateurs pronostiques de l'infection à HPV

Il y a une dizaine d'années, des conceptions erronées sur l'infection à HPV ont prévalu à la suite d'études utilisant des tests de détection, en particulier par PCR, très contestables sur le plan de leur performance. Ces rares publications ont laissé planer un certain nombre d'idées fausses mais encore présentes dans l'esprit des professionnels. Ainsi, il n'est pas rare de s'entendre observer que l'infection à HPV est très répandue ou ubiquitaire, en particulier pour les

HPV à risque, ou même que les HPV6-11 sont communément détectés dans les cancers du col et, de fait, le potentiel carcinogène des HPV n'est pas établi. Ces différentes idées fausses dues à des tests inadéquats ont laissé planer le doute sur l'intérêt réel du typage viral en pratique clinique. Une partie seulement des femmes exposées aux HPV, en particulier dans la période de vulnérabilité du col (15–25 ans), ont un risque de développer un cancer du col plus tard en l'absence de dépistage (rapport 1/100 à 1/20). Il apparaît clairement que toutes les femmes ne sont pas biologiquement et immunologiquement égales face à cette infection.
Plusieurs facteurs sont considérés comme des indicateurs pronostiques pour le développement synchrone ou métachrone de néoplasies cervicales. Les types viraux, l'âge, la persistance et la charge virale sont parmi les plus importants.

3.1. Âge

Le taux de détection de l'ADN des HPV est fortement lié à l'âge. Le pic de détection est observé entre 20 et 24 ans et après 35 ans les taux sont inférieurs à 10 %. Pour les HPV à risque, la détection est marquée par les mêmes fluctuations : moins de 10 % avant 25 ans, moins de 5 % après 35 ans et moins de 2 % après 55 ans. Cela confirme que la majorité des infections à HPV et en particulier les HPV à risque sont transitoires avant 35 ans, et les femmes concernées par cette infection après 35 ans sont celles ayant une infection persistante par les HPV à risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée. Aussi, avant 35 ans, la prévalence élevée (25 % HPV, 10 % HPV à risque) laisse supposer une valeur prédictive faible du test HPV (évaluée à 20 % seulement) pour détecter une lésion sous-jacente. Après 55 ans, la faible prévalence de l'infection (4 % HPV, 2 % HPV à risque) indique une valeur prédictive du test à détecter une lésion sous-jacente de l'ordre de 90 %. Enfin, entre 35 et 55 ans, avec une prévalence de l'infection très modérée (10 % HPV, 5 % HPV à risque), la valeur prédictive positive est de l'ordre de 70 %, ce qui est tout à fait acceptable pour reconnaître l'intérêt du typage HPV comparé à d'autres tests de détection.

3.2. Type viral

Il est démontré que les femmes qui ont acquis des HPV à risque (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicales comparées aux contrôles ou à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux. Sur une population de 1 662 femmes avec frottis normal suivies pendant 46 mois, Rozendaal et al. ont montré que celles ayant été identifiées comme porteuses de HPV à risque avaient un risque de développer une CINIII multiplié par 115. L'infection à HPV à risque précédait le développement des CIN de haut grade. Par ailleurs, certains variants d'HPV16 ou 18 semblent conférer un risque accru par rapport à d'autres.
Plus récemment, Wallin et al. ont démontré dans une étude prospective que l'infection persistante par un HPV à risque précède bien l'apparition du cancer invasif du col.

3.3. Persistance virale

Il a été démontré récemment que le risque relatif d'une association entre la persistance de l'infection à HPV et le développement d'une CIN est fortement corrélé à l'âge (> 35 ans) et au type de HPV, la persistance avec les mêmes types de HPV à risque représentant le risque le plus élevé. Les mêmes observations ont été rapportées chez les femmes VIH+ et sont susceptibles d'expliquer l'incidence plus élevée de ces lésions dans cette population. Le risque de développer une lésion de haut grade est corrélé à la persistance de l'infection à HPV à risque alors que la régression est plus souvent corrélée à l'absence d'HPV à risque.

Sur une population de 1 346 femmes âgées de plus de 35 ans, Van den Brule et al. ont montré que les HPV à risque étaient retrouvés dans seulement 1,5 % des frottis normaux alors qu'ils étaient retrouvés dans 84 à 100 % des CINIII. Pour Koutsky et al., le risque relatif de développer une lésion de haut grade chez les femmes ayant un frottis normal et une positivité pour HPV16 ou 18 est de 11, comparé aux femmes à frottis normal et négatives pour HPV. Ho et al. ont observé un risque relatif de 37,2 pour la survenue d'une CIN chez les femmes présentant une infection persistante par un HPV à risque par rapport à celles négatives pour HPV à deux visites successives ; les facteurs de risque de persistance de l'infection à HPV pendant plus de 6 mois étaient la présence de HPV à risque à la visite précédente et l'infection avec plusieurs types viraux. La persistance élevée des CIN chez les femmes séropositives pour le VIH semble s'expliquer par un taux de persistance élevé de l'infection à HPV à risque dans cette population comparée aux femmes négatives pour le VIH.

3.4. Charge virale

Une charge virale élevée est un indicateur de CIN sous-jacente. Cependant, elle ne permet pas de distinguer les CIN entre elles. Cuzick et al. ont montré qu'une charge HPV16 élevée dans des frottis de dysplasie légère a une valeur prédictive de 100 % pour détecter une lésion de haut grade sous-jacente. Alors que la sensibilité du frottis pour détecter une lésion de haut grade est de 56 %, la détection d'un HPV16 permet de révéler une lésion de haut grade sous-jacente dans 75 % des cas. La valeur prédictive positive pour les lésions de haut grade est de 35 % pour la cytologie et 42 % pour les HPV à risque.

3.5. Facteurs liés à l'hôte

Le rôle de l'immunité est étayé par les données sur le risque de CIN et de cancer du col chez les immunodéprimés (patients VIH+, transplantés sous immunosuppresseurs). Le système HLA a certainement un rôle important dans le processus.

4. Mécanisme de la carcinogenèse

L'environnement biologique des cellules infectées par les HPV à risque est déterminant dans l'expression on non des gènes viraux transformants. Dans

cet environnement biologique très particulier, il faudra encore des recherches moléculaires sur toute une série de cofacteurs exogènes ou endogènes (dont les facteurs hormonaux et immunitaires) pour comprendre les mécanismes d'interaction entre la cellule hôte, son génome et les gènes transformants des HPV à risque *(figure 10.4)*.

L'acquisition sexuelle des HPV est l'élément déterminant observé le plus souvent lors des premiers rapports. En effet, la prévalence et l'incidence des HPV sont particulièrement élevées chez la jeune femme sexuellement active et sont proportionnelles au nombre de partenaires sexuels.

Le caractère d'intermittence, de résurgence, de forme transitoire ou persistante de l'infection à HPV est l'une des caractéristiques de cette infection. Quatre facteurs de risque importants conditionnent par la suite l'apparition d'une dysplasie : les types viraux (HPV16-18), le nombre de copies d'ADN viral (charge virale), la réponse immunologique de l'hôte face aux protéines virales impliquées dans l'expression des lésions et enfin les facteurs environnementaux que sont les hormones et le tabac essentiellement.

Au départ, les gènes E6-E7 sont réprimés par le contrôle intra- et intercellulaire. Certains sujets développent des lésions purement virales appelées condylomes plans ou lésions cervicales de bas grade (dysplasie légère). Dans ce type de lésions, les HPV de type 16 arrivent à maturation et leur génome est toujours extrachromosomique ; ce sont surtout les gènes viraux impliqués dans la synthèse de la capside qui sont exprimés (ORF L1-L2) dans les couches différenciées de l'épithélium malpighien. À ce stade, les protéines E6-E7 sont produites

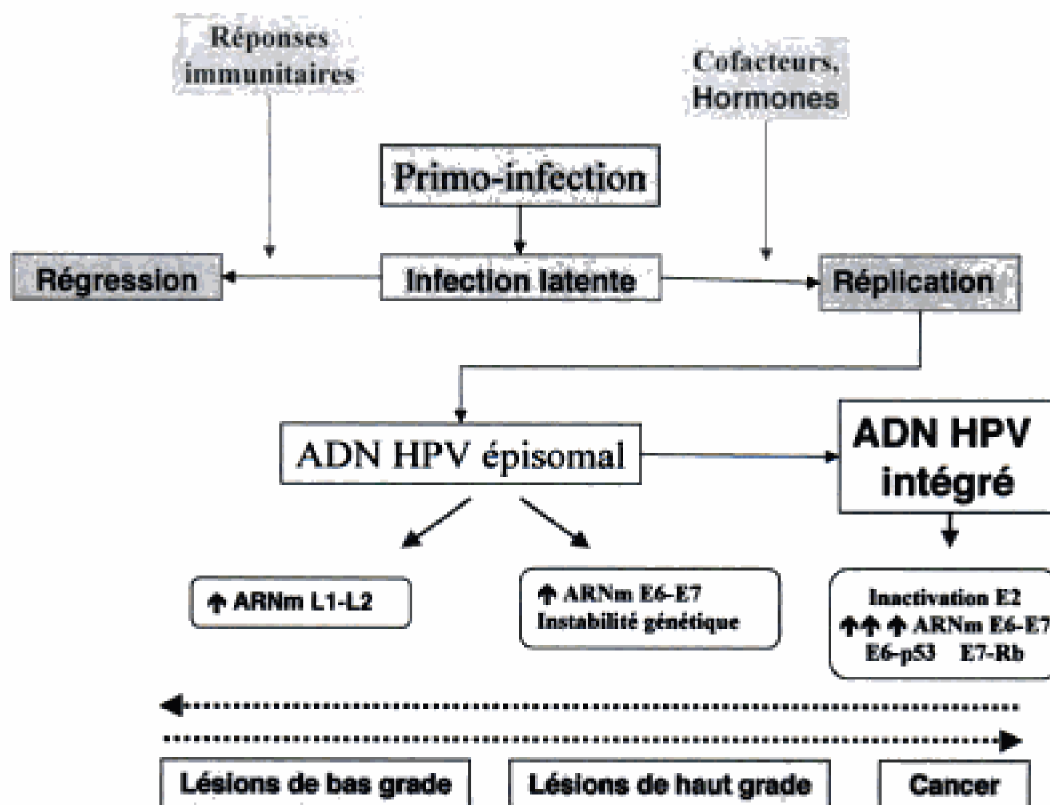


Figure 10.4. Réplication et transcription des HPV16/18 dans les dysplasies et les cancers du col utérin.

en petites quantités, permettant leur reconnaissance antigénique et leur contrôle. Lorsque la lésion devient une lésion de haut grade (dysplasie sévère ou carcinome in situ), on assiste progressivement à l'expression des gènes viraux E6-E7 mais les virus, dont l'ADN est toujours extrachromosomique, n'arrivent pas à maturation ; ils se trouvent le plus souvent à l'état épisomal (immature). À ce stade, le contrôle intercellulaire (macrophages, immunité à médiation cellulaire) de la transcription des gènes E6-E7 est perturbé.
Il s'agit là de lésions à risque dont les caractéristiques rappellent la croissance des cellules immortalisées in vitro. Cette immortalisation doit être assimilée, en réalité, aux lésions avec instabilité génique. Celle-ci est d'ailleurs objectivée par l'aneuploïdie, qui est classiquement observée dans 90 % de ces lésions à risque. La production insuffisante des molécules spécifiques du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou le défaut de présentation des peptides E6-E7 entraînent un niveau de synthèse élevé des protéines E6-E7. Au fur et à mesure que les gènes E6-E7 sont exprimés en quantité importante, ils fixent à la longue les protéines pRB et p53 et bloquent ainsi la fonction suppressive de la transformation ; c'est alors qu'on constate l'intégration de l'ADN viral des HPV dits à risque au génome des cellules hôtes et ce phénomène est toujours associé à la cancérisation. Lorsque la lésion invasive devient agressive et se généralise, on a pu penser qu'une mutation des gènes p53 et pRB s'était produite, le plus souvent en l'absence de HPV, mais cela n'est plus confirmé aujourd'hui. Les mutations sont observées dans les cancers tant négatifs que positifs pour les HPV. Au stade des lésions précancéreuses, certains cofacteurs contribuent à l'amplification de l'ADN des HPV (hormones, etc.). Les facteurs immunologiques et le système HLA peuvent expliquer les régressions ou la stabilité de certaines lésions.
Le *tableau 10.2* récapitule les données cliniques et biologiques des lésions cervicales à HPV.
Pour conclure, retenons que le processus de transformation des cancers du col utérin positifs pour HPV requiert l'expression de gènes viraux spécifiques et que celle-ci n'est habituellement observée qu'après une longue période, suggérant des interactions biologiques complexes et individuelles entre l'ADN viral et le génome cellulaire.

5. Dépistage du cancer du col : situation actuelle

Le cancer du col utérin est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde. Dans les pays développés, le risque pour une femme de développer un cancer du col est évalué actuellement à 1 % comparé aux 5 % observés dans les pays en voie de développement qui ne disposent pas de structures de dépistage, suggérant ainsi le rôle prépondérant du dépistage dans la prévention de la maladie. En effet, il est bien démontré que la prise en charge adaptée des lésions précancéreuses du col utérin (dysplasies légère, moyenne et sévère ou CINI, II et III) fondée sur un protocole impliquant un dépistage cytologique, la pratique d'une colposcopie après un frottis anormal, le traitement et le suivi adéquat des lésions précancéreuses permettent d'éviter la maladie. Le diagnostic précoce le plus performant possible demeure le défi à relever par tous les praticiens impliqués dans ce domaine.

Tableau 10.2. Aspects cliniques et biologiques des condylomes et des néoplasies cervicales.

	CINII-III	Cancer du col	Condylomes acuminés
ADN HPV	16-(18) les plus fréquents	16-18 les plus fréquents	6-11
Colposcopie	Anomalies de la zone de transformation	Vaisseaux atypiques, ulcérations, bourgeonnements	Prolifération régulière sans nécrose
Histologie	Hyperplasie intraépithéliale, mitoses atypiques, koïlocytose en surface	Infiltration du stroma par le processus néoplasique, koïlocytose en surface	Koïlocytose, multinucléation, parakératose papillomatose Absence de mitose atypique
ADNploïdie	Aneuploïdie (50–80 %)	Aneuploïdie (– 95 %)	Diploïdie (– 80 %)
État de l'ADN viral	Épisomal (++) dans les cellules basales et intermédiaires, virions en surface	Intégré au génome des cellules tumorales	Virions dans les cellules différenciées
Expression des gènes viraux	E6-E7 (+) dans les cellules basales indifférenciées E1-E2 E4-E5 (+) L1-L2 (+) dans les cellules différenciées	E6-E7 (+++) dans les cellules tumorales E2 (–) L1-L2 (–)	L1-L2 (+++) dans les cellules différenciées E6-E7-E2-E1 dans les cellules différenciées
Liaison avec les protéines des gènes suppresseurs (p53-pRb)	Rare E7 dans les cellules indifférenciées (hybridation in situ)	Spécifique dans les cellules cancéreuses de E6 avec p53 et de E7 avec pRb	Absence ou non spécifique
Contrôle de l'expression des protéines E6-E7	Macrophages Immunité à médiation cellulaire	Défaut de présentation des antigènes viraux au système MHC*	Immunité à médiation cellulaire

*MHC : molécules d'histocompatibilité.

Il est clairement démontré que l'introduction des programmes de dépistage ces quarante dernières années, en particulier dans les pays nordiques, a entraîné une réduction très importante de l'incidence et de la mortalité par cancer du col. Ainsi, on peut noter que dans ces pays, une diminution de 50 à 172 % a été observée selon les tranches d'âge.

En dépit du fait qu'il est presque toujours possible de le prévenir et malgré l'introduction des programmes de dépistage et de vastes campagnes d'information dans beaucoup de pays industrialisés avec un nombre très important de

frottis pratiqués tous les ans, le cancer du col demeure une réalité. Les taux d'incidence reflètent l'importance des facteurs de risque et la performance des programmes de dépistage.
Dans plusieurs pays développés, il a pu être établi que la mise en place d'un programme de dépistage et son monitorage est une entreprise complexe, difficile et coûteuse, dont le coût/bénéfice dépend de sa qualité et de la performance de son évaluation.
Il est prouvé que la sensibilité du frottis ne dépasse pas 70 % et, plus récemment, un nombre inacceptable de cancers invasifs a été observé chez les femmes régulièrement contrôlées par frottis. Partant de l'idée que le cancer du col est évitable, ce défaut de détection, aussi limité soit-il, a laissé planer l'idée que le dépistage par frottis pouvait ne pas être optimal en termes de détection. Les échecs sont en réalité la conséquence combinée d'une couverture insuffisante de la population cible, d'une sensibilité atténuée du test cytologique et des faux négatifs qui en découlent, d'une prise en charge et d'un suivi des patientes traitées pour frottis anormaux ou inadéquats.
À côté des difficultés liées au manque de sensibilité des frottis, un autre effet négatif du dépistage cytologique concerne les faux positifs. Le terme ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*), désignant des atypies cellulaires de nature mal définie retrouvées dans 2 à 4 % de la totalité des frottis, a entraîné une confusion pour le clinicien du fait du manque de reproductibilité de cette catégorie entre les laboratoires et des sous-classifications des lésions biopsiées sous colposcopie. Ainsi, les CINI histologiquement confirmées sont marquées par une forte subjectivité diagnostique et une variabilité inter- et intra-observateurs. Cette subjectivité est à l'origine de diagnostics par excès, de traitements et de suivis inutiles et d'un stress pour les patientes.
Par ailleurs, la colposcopie requiert un entraînement permanent et une expérience importante, ce qui est en contradiction avec la pratique par une majorité de médecins.

6. Méthodes de détection des HPV

Une des conditions importantes de l'introduction du test HPV en pratique clinique est la sensibilité du test utilisé. Différents tests sont disponibles pour la détection de l'ADN des HPV. Les méthodes disponibles sont rapportées dans le *tableau 10.3*.
Les techniques de PCR ont pour avantage leur sensibilité. Des amorces consensus dans la région L1 du génome des HPV permettent d'amplifier les différents types, et un typage peut être ensuite réalisé à l'aide de sondes spécifiques de type. Le principal inconvénient de la PCR est le manque de standardisation interlaboratoires. Les techniques quantitatives en temps réel qui permettent de quantifier la charge virale sont prometteuses mais demandent elles aussi à être standardisées.
Le test Hybrid capture (Digène, Silver Spring, MD, États-Unis), dans sa deuxième version (Hybrid capture 2), est une trousse commercialisée pour la détection des HPV. Cette deuxième version a une sensibilité beaucoup plus marquée que la première. Le principe de cette technique est rapporté dans la *figure 10.5*. La méthode consiste à réaliser un prélèvement sur la zone de

Tableau 10.3. Comparaison des différentes méthodes disponibles pour la détection des HPV.

Méthode	Sensibilité	Spécificité	Commentaire
Frottis (cytologie)	Moyenne	Moyenne	Facile, peu coûteux mais subjectif
Dot blot	Moyenne	Moyenne	Radioactive, sophistiquée
Hybridation in situ	Moyenne	Moyenne	Détection sur lame à partir des blocs de paraffine (histologie)
Southern blot	Moyenne	Moyenne	*Gold standard*, technique sophistiquée
Hybrid capture (2e version)	Élevée	Élevée	Simple à réaliser, reproductible, pas très coûteuse
PCR	Élevée	Élevée	Reconnaît les différents types viraux, risque de contamination (faux positifs)

transformation du col à l'aide d'une brosse conoïde ; la brosse est ensuite immergée dans le milieu de transport au laboratoire. L'ADN cellulaire est dénaturé et mixé avec les sondes d'acide ribonucléique (ARN) qui se lient uniquement à l'ADN des HPV. L'hybride ADN-ARN est alors capturé par des anticorps spécifiques fixés dans un tube. L'hybride capturé est ensuite détecté à l'aide d'anticorps antihybride marqués par la phosphatase alcaline et d'un substrat chimioluminescent de l'enzyme. La quantité de lumière émise mesurée à l'aide d'un luminomètre permet une quantification de l'ADN HPV. La quantification de la charge virale confère ainsi à la technique une spécificité pour la détection de lésions cliniques significatives.

Cette méthode permet de détecter cinq types viraux à bas risque (6, 11, 42, 43, 44) et 13 types viraux à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

Les études disponibles permettent de dire que le test Hybrid capture 2 est aussi sensible que la PCR, qu'il est simple à réaliser, objectif et reproductible.

7. Test HPV en pratique clinique

7.1. Prise en charge des patientes avec un frottis anormal : la problématique

La prise en charge des patientes ayant un frottis évoquant une lésion intraépithéliale (SIL : *squamous intraepithelial lesion*) de haut grade (H-SIL) ne pose pas de difficulté : dans 80 % des cas, les biopsies sous colposcopie confirment ce diagnostic. Il s'agit de lésions précancéreuses dont le traitement d'exérèse ou par conisation est de mise. Lorsque les frottis montrent des anomalies plus discrètes, il est important de pouvoir reconnaître les femmes n'ayant pas de lésions significatives de celles qui ont une lésion précancéreuse non franchement révélée par le frottis.

L'introduction dans les comptes rendus de frottis de la catégorie ASC-US selon la terminologie de Bethesda (*tableaux 10.4 et 10.5*) soulève un problème

Tableau 10.4. Cytologie du col utérin selon la classification de Bethesda (2001).

Qualité du prélèvement	
Satisfaisante Non satisfaisante – ininterprétable (expliquer les raisons) – interprétable mais limité par... (expliquer les raisons)	
Catégorie	
Absence de lésion intraépithéliale ou néoplasie maligne Anomalie cellulaire (préciser « malpighiacée » ou « glandulaire ») Autre : voir *Interprétation* (ex : cellules endométriales chez une femme de plus de 40 ans)	
Interprétation	
Négatif pour lésion intraépithéliale ou néoplasie	Agents infectieux (Trichomonas, mycose, vaginose bactérienne, actinomycose, herpès) Autres modifications non néoplasiques – réactionnelles (inflammation, irradiation, stérilet) – cellules glandulaires post-hystérectomie – atrophie
Autre Anomalies des cellules épithéliales	Cellules endométriales chez la femme de plus de 40 ans Cellules épithéliales malpighiennes – Atypies malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) – Atypie malpighienne ne pouvant exclure une HSIL (ASC-H) – Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (L-SIL) dysplasie légère (CINI) – Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (H-SIL) dysplasie modérée (CINII) dysplasie sévère (CINIII) carcinome in situ (CIS) – Carcinome épidermoïde Cellules glandulaires – Cellules atypiques cellules endocervicales cellules endométriales cellules glandulaires – Cellules atypiques en faveur d'une néoplasie cellules endocervicales cellules glandulaires – Adénocarcinome in situ endocervical – Adénocarcinome endocervical endométrial extra-utérin non précisé
Autres lésions malignes	

pécher parfois par excès de diagnostic, en particulier lorsque les biopsies suggèrent des lésions de bas grade. Ces deux approches fondées sur l'évaluation humaine peuvent poser parfois des problèmes liés à la reproductibilité diagnostique, en particulier pour les lésions mineures.

7.2. Intérêts cliniques de la détection des HPV

L'introduction du test HPV en pratique tient à la prévalence de l'infection à HPV dans les lésions cervicales. La prévalence des HPV à haut risque est estimée à 99 % dans les cancers invasifs, 95 % dans les CINIII et 75 % dans les CINI.
La détection des HPV par la trousse Hybrid capture 2 ou par PCR est un test objectif et reproductible, permettant de détecter les types non oncogènes et oncogènes, mais aussi de déterminer la charge virale en ADN, augmentant ainsi la probabilité de ne pas méconnaître les lésions significatives du col utérin.
L'idée de pratiquer une colposcopie sélective en fonction de la présence d'HPV à risque et d'écarter de cette pratique les patientes négatives pour HPV – afin d'éviter les conséquences délétères de surdiagnostics des anomalies mineures – est aujourd'hui largement étayée par de larges études prospectives et rétrospectives. En effet, on admet que l'absence de HPV chez une femme qui présente des frottis avec atypies mineures est corrélée à 99,5 % à l'absence de lésion sous-jacente ; la valeur prédictive négative du test HPV est donc une information déterminante pour totalement rassurer ces patientes sans besoin d'examens complémentaires. À l'inverse, la présence de HPV à risque est fortement corrélée à des lésions significatives du col utérin puisque l'on admet que la sensibilité du test à reconnaître une CIN de haut grade est supérieure à 90 %. Dans cette indication, le test HPV lève ainsi les ambiguïtés générées par la reproductibilité variable couramment observée sur les atypies mineures pour ces deux techniques.
Dans une cohorte de 389 femmes, adressées en consultation de colposcopie pour frottis anormaux ou à la suite d'une infection à HPV génitale externe concomitante ou ancienne, les patientes ont été évaluées par frottis conventionnel, typage HPV (Hybrid capture 2) et colposcopie-biopsie(s) systématique(s) ; 90 % des patientes ont eu une résection–conisation de la zone de transformation du col (Monsonego et al., 2002). Parmi les femmes ayant un frottis ASC-US ou L-SIL et un test HPV-positif, 50 % et 63 % ont respectivement une CINII-III/cancer sous-jacente.
Après un frottis ASC-US, la sensibilité du seul test HPV à reconnaître les CIN de haut grade/cancer est comparable à celle de la colposcopie ; cette sensibilité est supérieure à celle du frottis de référence. Cependant, la spécificité et la valeur prédictive positive sont supérieures à celles du frottis de référence et de la colposcopie. La valeur prédictive négative est comparable à celle de la colposcopie mais supérieure à celle du frottis de référence *(tableau 10.6)*. Le même profil est observé pour les frottis L-SIL.
Le test HPV est l'unique test qui montre un bon équilibre entre sensibilité et spécificité. Le frottis de référence combiné au test HPV, quel que soit le résultat de ce dernier, a une sensibilité maximale pour détecter les lésions de haut grade/cancers (96 à 99 %) mais une moindre spécificité (23 à 42 %) par

Tableau 10.6. Performances diagnostiques des différentes approches pour la détection des lésions de haut grade/cancer. (D'après Monsonego et al., 2001.)

Paramètre	Frottis de référence	Colposcopie	Test HPV
Sensibilité	64,5 %	93 %	93 %
Spécificité	41 %	62 %	81 %
Valeur prédictive positive	35 %	55 %	69 %
Valeur prédictive négative	70 %	95 %	93 %

rapport à la performance individuelle de chaque méthode, ce qui donne à cette approche un équilibre médiocre entre sensibilité et spécificité. Par ailleurs, une charge virale élevée (supérieure ou égale à 351 RLU/PC [unité de luminescence/contrôle]) permet de distinguer les lésions de haut grade/cancers des cols normaux. Nous avons conclu de cette étude qu'en pratique colposcopique, après un frottis de référence ASC-US ou L-SIL, le test HPV seul est une approche utile et efficiente pour identifier avec précision les patientes susceptibles de présenter des lésions de haut grade/cancers sous-jacentes de celles qui n'ont pas de lésion. Dans cette approche, la colposcopie est réservée aux seules femmes ayant un frottis ASC-US/L-SIL avec un test HPV à haut risque positif.

Un test positif pour les HPV à risque augmente de façon significative la spécificité de la colposcopie et la probabilité de reconnaître des lésions réelles et précancéreuses du col utérin. En effet, nous avons observé (Monsonego et al., 2002) que chez une femme présentant un frottis ASC-US, la fréquence de détection d'une CIN de haut grade sous-jacente est de 28 % lorsque la colposcopie est pratiquée d'emblée alors qu'elle est de 50 % lorsque la colposcopie est pratiquée de façon sélective chez les patientes positives pour la recherche d'un HPV à risque. À l'inverse, lorsque la colposcopie est pratiquée chez les femmes négatives pour HPV, la fréquence de détection des cols non pathologiques est plus importante (+ 32 %) comparée à la colposcopie pratiquée d'emblée chez toutes les patientes ayant un frottis ASC-US.

Lorsque le frottis de référence a été pratiqué en suspension liquide, le test Hybrid capture 2 peut être réalisé sur les résidus cellulaires de suspension, évitant ainsi une consultation supplémentaire. La spécificité de l'association du test HPV avec la cytologie en milieu liquide s'est avérée significativement meilleure que celle de l'association de la cytologie et d'un test adjuvant pratiqué de manière opportuniste pour le dépistage du cancer du col et de ses précurseurs.

Les études prospectives ont montré qu'environ 30 % des patientes présentant une L-SIL associée à un HPV à risque ont évolué vers une H-SIL dans les 3 ans tandis que celles présentant des résultats HPV négatifs ou une L-SIL avec HPV à bas risque n'ont pas évolué.

Plusieurs essais cliniques prospectifs sur les porteuses d'ADN HPV (ayant une cytologie normale) ont montré un risque relatif 50 à 400 fois plus élevé de développer une SIL chez les patientes présentant des HPV à haut risque et une

charge virale élevée par rapport aux non-porteuses ou aux porteuses de HPV à bas risque. En termes de pourcentage absolu, entre 49 et 70 % des porteuses d'HPV à risque évoluent vers une SIL par rapport à un taux de 3 à 14 % chez les femmes négatives pour HPV ; la plupart des lésions ont été diagnostiquées au terme de deux ans de suivi.

Il est important de noter que le taux de porteuses d'ADN HPV est élevé chez les adolescentes (entre 15 et 19 ans) de même que le taux de régression des L-SIL dans ce même groupe. De plus, l'incidence des H-SIL et des cancers invasifs est très faible au cours de l'adolescence.

Par conséquent, afin de maintenir un niveau élevé de spécificité, il est recommandé de pratiquer le dépistage d'ADN HPV chez les femmes âgées de 30 ans ou plus. Dans ces groupes d'âge, la prévalence d'une infection latente à HPV est de l'ordre de 8 à 15 %. Afin de maintenir à un taux plus faible les coûts de dépistage de l'ADN HPV et d'en simplifier l'usage, il n'y a aucun intérêt clinique à rechercher des HPV à bas risque. En effet, ces virus ne comportent pas de risque d'évolution en cancer suffisamment élevé pour justifier le coût de la recherche des HPV à bas risque.

La *figure 10.6* schématise la prise en charge d'une patiente ayant un frottis ASC-US selon le résultat du test HPV.

En conclusion, la prise en charge actuelle des femmes ayant un frottis ASC-US doit se focaliser sur l'identification du petit sous-groupe ayant des lésions cervicales cliniquement significatives ; parmi les trois modalités de prise en charge proposées, le triage fondé sur une recherche d'ADN HPV « réflexe », utilisant la technique de traitement et de prélèvement cellulaire en milieu liquide, semble être plus efficace en termes de coût-efficacité par rapport au

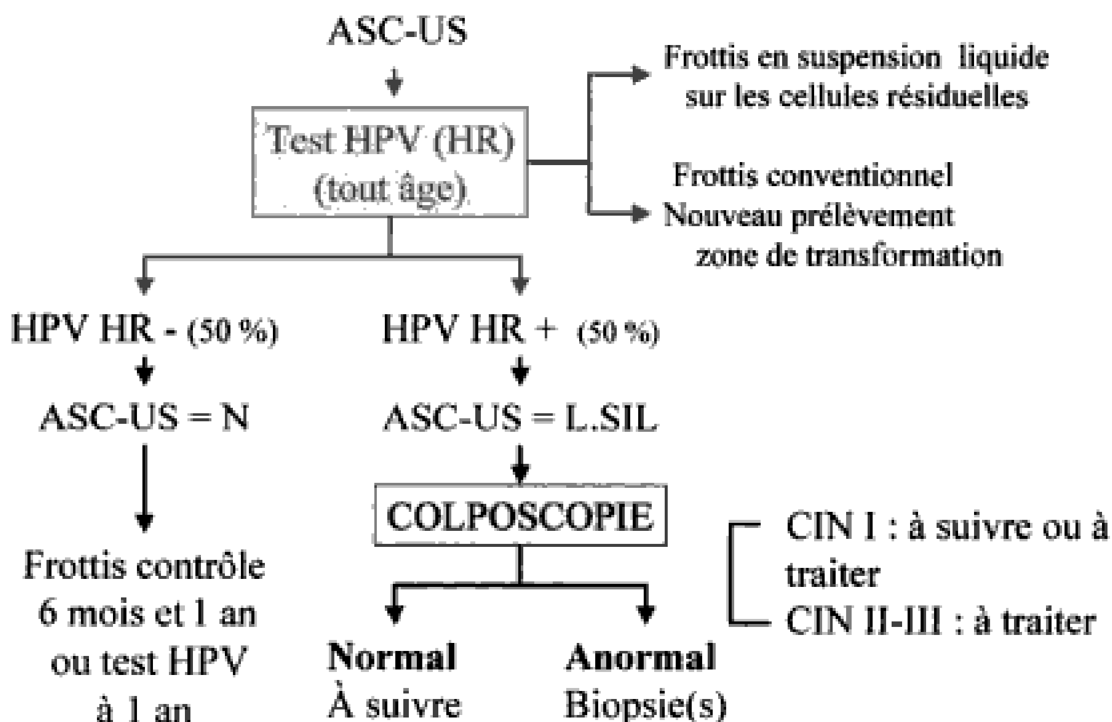


Figure 10.6. Prise en charge d'une patiente ayant un frottis ASC-US selon le résultat du test HPV.

suivi cytologique ou la colposcopie d'emblée. Les patientes présentant une atypie cytologique de bas grade vont vraisemblablement bénéficier de plus en plus des avancées technologiques de la cytologie cervicale.

7.3. Test HPV et dépistage primaire

À l'heure actuelle, toutes les femmes soumises à ce dépistage sont considérées comme potentiellement à risque de cancer et le même rythme de frottis leur est proposé. Cependant, nous savons que 90 % des femmes après 30 ans ne seront jamais exposées aux HPV et ne sont donc pas à risque de développement du cancer du col. L'association du test HPV au frottis de dépistage permettrait une approche plus ciblée et probablement plus économique en invitant seulement les 10 % d'entre elles positives pour HPV à adopter un rythme de dépistage plus rapproché et une surveillance plus attentive, et en libérant la majorité d'entre elles d'un dépistage ou d'un suivi trop rapproché. Les perspectives de moduler le rythme du dépistage en fonction du facteur de risque des HPV et les conséquences en termes de coût-bénéfice doivent encore être évaluées.
Le frottis en suspension liquide augmente significativement la sensibilité du dépistage et l'adjonction du test HPV lui confère une sensibilité proche de 100 %. Pour les frottis ASC-US ou L-SIL, le test HPV permet une approche plus rationnelle de prise en charge puisque l'absence d'HPV à haut risque indique, avec une certitude de l'ordre de 99 % (valeur prédictive négative), l'absence d'une lésion de haut grade sous-jacente alors qu'un test positif augmente la spécificité de détecter les vraies lésions précancéreuses de façon significative par rapport au frottis de contrôle ou à la colposcopie d'emblée. Concernant le dépistage primaire, il faut cependant tenir compte des pratiques de dépistage dans chaque pays. En Hollande et en Angleterre, le dépistage est confié au généraliste, il paraît logique d'introduire un test augmentant la sensibilité du frottis afin d'adresser plus précocement au spécialiste les femmes qui présentent de vraies lésions précancéreuses. Il faut rappeler qu'en France, l'implication du médecin généraliste dans ce processus est à l'heure actuelle mineure et c'est en général le gynécologue qui assure ce dépistage.
L'idée de pouvoir identifier par un test simple et reproductible les femmes non exposées au facteur de risque majeur que sont les HPV et qui représentent 90 % d'entre elles après l'âge de 30 ans est séduisante. L'introduction de la pratique du frottis en suspension liquide (frottis en couche mince) présente l'avantage de rendre ces stratégies de dépistage opérationnelles puisqu'il n'est pas nécessaire de pratiquer un deuxième prélèvement pour le test HPV, celui-ci pouvant être réalisé directement sur les cellules en suspension liquide.

Pour en savoir plus

Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, et al. Shanxi Province cervical cancer screening study : a cross sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. Gynecol Oncol 2001 ; 83 : 439-44.

Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer, a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995 ; 87 : 796-802.

Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions a study of 7 932 women. Br J Cancer 2001 ; 84 : 1616-23.

Conduite à tenir après un frottis anormal. Recommandations pour la pratique clinique. ANAES, septembre 1998.

Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human Papillomavirus testing by Hybrid Capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 946-54.

Cuzick J. Viral load as a surrogate for persistence in cervical human papillomavirus infection. In : Franco E, Monsonego J, Eds. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford : Blackwell Science ; 1997. p. 373-8.

Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillet JP, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions : a longitudinal French cohort study. Int J Cancer 2003 ; 106 : 396-403.

Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995 ; 141 : 680-9.

Follen Mitchell M, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Korturn R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions : a metaanalysis. Obstet Gynecol 1998 ; 91 : 626-31.

Ho GY, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998 ; 338 : 423-8.

Kim JJ, Wright TC, Goldie S. Cost effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 2002 ; 287 : 2382-90.

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. Cohort study of risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 associated with cervical papillomavirus infection. N Engl J Med 1992 ; 327 : 1272-8.

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002 ; 347 : 1645-51.

Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. J Natl Cancer Inst 1991, 83 : 997-1003.

Manos MM, Kinney WK, Hurley LH, Sherman ME, Jen Shieh-Ngai, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia using human Papillomavirus DAN testing for equivocal Papanicolaou results. JAMA 1999 ; 281 : 1605.

Monsonego J. Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. Médecine-Sciences 1996 ; 12 : 733-44.

Monsonego J. Spontaneous screening : benefits and limitations in new development in cervical cancer screening and preventive. In : Franco E, Monsonego J, Eds. Oxford : Blackwell Science ; 1997. p. 220-40.

Monsonego J. Le test HPV en pratique clinique. Contraception-Fertilité-Sexualité 1999.

Monsonego J. Cancer du col : les enjeux de la prévention. Conférence de consensus d'experts, Eurogin 2000. Gynécol Obstét Fertilité 2000 ; 28 : 847-54.

Dépistage primaire

Les femmes et les cliniciens doivent être informés de la nature fréquemment bénigne de l'infection à HPV. L'âge idéal pour débuter un dépistage par cytologie et recherche des HPV est de 30 ans. Dans les pays où existe une tradition de dépistage plus précoce, l'histoire naturelle des lésions précancéreuses induites par les HPV devrait conduire à recommander un dépistage à partir de 25 ans, ou 8 ans après le premier rapport sexuel, selon que l'un ou l'autre des ces événements est le premier. Après 30 ans, la recherche des types viraux de HPV à risque associée au frottis est plus efficace que la seule cytologie cervicale pratiquée actuellement. Chez les femmes HPV positives mais dont la cytologie est normale, la colposcopie immédiate n'est pas indiquée, sauf s'il existe d'autres indications évidentes. Compte tenu de la nature le plus souvent transitoire de l'infection, l'attitude la plus adaptée est d'attendre un an pour rechercher une infection persistante. Un contrôle de qualité des frottis cytologiquement normaux mais HPV positifs doit être effectué en répétant la recherche d'anomalies cytologiques. La recherche d'une infection persistante doit tenir compte du délai habituel de disparition des infections transitoires à HPV (7 à 12 mois). Une colposcopie doit être pratiquée en cas d'infection persistante. La sensibilité du test combiné (frottis et recherche des HPV) est améliorée par la pratique immédiate d'une colposcopie chez toutes les femmes présentant des anomalies cytologiques LSIL ou HSIL, quel que soit le résultat de la recherche virale. Les atypies ASC-US HPV négatives doivent faire répéter l'examen cytologique à 1 an, tandis que la meilleure prise en charge des atypies ASC-US HPV positives est la colposcopie. Lorsqu'un test HPV négatif est associé à une cytologie normale, la valeur prédictive négative extrêmement élevée de cette association (99 à 100 %) devrait permettre d'espacer le dépistage tous les 8 à 10 ans en toute sécurité. Un dépistage annuel ou bisannuel étant toutefois la norme dans de nombreux pays, la répétition de l'examen tous les 3 à 5 ans pourrait être mieux acceptée.

Triage secondaire

Le dépistage par la seule cytologie cervicale continuera à donner certains résultats de signification ambiguë. Elle sera normale chez la majorité des femmes, mais 6 à 11 % auront des anomalies de type CIN2/3 et environ 1/1 000 un cancer du col. La recherche de HPV permet de s'affranchir du manque de reproductibilité de l'examen cytologique. L'étude ALTS a montré qu'il s'agit d'une méthode sensible et efficace en cas de cytologie équivoque. Le frottis en suspension liquide permet d'effectuer simultanément la recherche de HPV sans avoir à répéter le prélèvement. Un seul test HPV à 12 mois est plus efficace que deux frottis pour détecter les lésions CIN2/3. Une cytologie ambiguë doit faire pratiquer une colposcopie chez les femmes HPV positives, tandis que les femmes HPV négatives peuvent être rassurées. Les récentes recommandations américaines incorporent la recherche de HPV dans la prise en charge des lésions ASC-US mais également, après colposcopie, des lésions ASC-H, des lésions ASC-US HPV positives, des lésions CIL et des lésions CIN1 non traitées. Les études sur le dépistage primaire, conduites chez plus de 40 000 femmes

dans le monde, ont montré une meilleure sensibilité du test HPV comparativement à la cytologie et une valeur prédictive négative de ces deux méthodes associées supérieure à 99 %. Ces résultats ont conduit à l'approbation récente aux États-Unis du test combiné chez les femmes de plus de 30 ans. L'espacement des consultations de dépistage pourra être envisagé en cas de frottis normal associé à un test HPV négatif.

La recherche continue

Les thèmes de recherche suivants sont recommandés :
– rapport coût/efficacité et utilité clinique du test HPV pour le dépistage primaire dans différents pays et différentes situations ;
– marqueurs biologiques permettant une stratification du risque de lésions CIN3 et de cancer du col chez les femmes HPV positives ;
– recherche des meilleurs messages permettant d'éduquer les femmes et les cliniciens sur la bénignité habituelle de l'infection, afin de réduire l'anxiété générée par un test HPV positif ;
– élaboration de stratégies adaptées aux pays en voie de développement (traitements efficaces et peu coûteux chez les femmes dépistées, prévention de la transmission du virus, préparation logistique et financière des futures campagnes de vaccination).

Les vaccins HPV prophylactiques : des résultats prometteurs

L'objectif de la vaccination est de prévenir le cancer chez les femmes immunisées : plus de 99 % des cancers du col sont dus à une infection persistante par un type « oncogène » d'HPV et une femme infectée sur 20 est exposée au risque de cancer. Les résultats prometteurs obtenus avec les vaccins HPV prophylactiques en cours de développement devraient permettre, dans un proche avenir, de minimiser l'incidence du cancer du col. Les recherches sur les vaccins HPV prophylactiques, déjà très avancées, laissent entrevoir une immunisation de masse chez les enfants ou les adolescentes, permettant de prévenir les lésions précancéreuses dues aux infections persistantes, et donc le cancer du col. Des vaccins dits thérapeutiques sont également en cours d'évaluation, mais leur développement en est encore aux stades initiaux et il est peu probable qu'ils aient des applications cliniques dans les cinq années à venir. L'efficacité de plusieurs vaccins HPV, initialement démontrée dans certains modèles animaux, est actuellement évaluée par des essais cliniques de phase II/III. Ces vaccins sont composés de particules virales inoffensives *(virus-like particles* ou VLP) incapables de provoquer une infection car elles ne contiennent pas le génome viral : il s'agit de protéines L1, composant majeur de la capside virale. Leurs caractéristiques morphologiques et antigéniques sont cependant proches de celles des virions, ce qui permet le développement d'anticorps neutralisants chez les receveurs. Ces anticorps neutralisants bloquent l'infection à HPV in vitro et in vivo.

Une protection des femmes non infectées

Les résultats cliniques sont très intéressants. La réponse immunitaire observée est une stimulation des cellules B et T et le développement de titres élevés d'anticorps. Des données récentes montrent que le vaccin HPV 16 protège totalement les femmes auparavant non infectées contre l'acquisition et la persistance de l'ADN de ce type viral. Les résultats de l'ensemble des essais cliniques indiquent que les anticorps persistent au moins 18 mois après la vaccination. Des données préliminaires suggèrent que la protection est spécifique du type d'HPV visé. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté lors de l'utilisation de ces vaccins dans les essais cliniques.

Avant le premier rapport sexuel

En protégeant contre l'infection à HPV, les vaccins prophylactiques devraient permettre de prévenir le cancer. Les données déjà acquises devront cependant être complétées par des études plus approfondies. Des essais à plus grande échelle seront nécessaires pour confirmer l'efficacité des vaccins prophylactiques, l'existence ou l'absence de protection croisée des vaccins univalents vis-à-vis des autres HPV à risque et la durée de la protection. La vaccination doit être pratiquée avant la première relation sexuelle. L'efficacité de la vaccination chez l'homme doit être évaluée. La vaccination ne supprimera pas la nécessité du dépistage cytologique. Les thèmes de recherche sur les vaccins HPV prophylactiques sont nombreux :

– évaluation de la durée de protection ;
– élucidation des mécanismes de protection. S'il est généralement admis que les anticorps neutralisants jouent un rôle primordial, l'hypothèse selon laquelle l'immunité cellulaire interviendrait lors d'une infection transitoire survenant après l'immunisation ne peut être écartée ;
– évaluation clinique de vaccins conférant une protection contre les principaux HPV oncogènes ;
– développement de vaccins utilisant la protéine L2 pour obtenir une protection croisée ;
– essais cliniques chez des adolescentes avant le début des relations sexuelles ;
– développement de techniques de production et de distribution permettant la mise en place de programmes de vaccination dans les pays les moins favorisés.

Les vaccins HPV prophylactiques ont actuellement atteint le stade des essais cliniques à grande échelle. Il est prévisible que les vastes études de phase III d'évaluation de l'efficacité en cours confirmeront et préciseront les données préliminaires déjà publiées. Il convient d'ores et déjà de se préparer à l'implantation de programmes d'immunisation de masse chez les fillettes ou les adolescentes.

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 11

Molluscum contagiosum

Claire Ligeron-Esbrayat, Laurent Meunier

Virologie
Pathogénie
Épidémiologie
Clinique
Traitement

Les MC peuvent se localiser sur toutes les parties du corps, plus volontiers le visage, les membres inférieurs, le tronc et les organes génitaux externes. Les régions oculaires peuvent être touchées, notamment le bord libre des paupières. Ils sont parfois très nombreux, notamment chez l'enfant atopique où les dermocorticoïdes jouent un rôle favorisant.
Le diagnostic des MC est le plus souvent aisé. Toutefois, il importe de ne pas méconnaître les formes atypiques notamment kératosiques, géantes ou polypoïdes rencontrées chez les patients VIH positifs. Une histologie cutanée doit être pratiquée au moindre doute pour éliminer un kératoacanthome, un carcinome épidermoïde ou basocellulaire, voire une infection opportuniste. En effet, d'authentiques cas d'histoplasmose et de cryptococcose cutanées à type de MC sont décrits. Certains auteurs préconisent même une biopsie cutanée systématique devant toute lésion ombiliquée évocatrice de MC chez le sujet VIH positif.
Classiquement, les MC sont considérés comme des lésions bénignes, régressant spontanément chez l'immunocompétent en 3 mois. Toutefois, certaines lésions peuvent persister 3 à 5 ans.
La disparition se fait généralement sans cicatrice, mais des lésions déprimées résiduelles sont décrites chez deux enfants porteurs de dermatite atopique sévère.

5. Traitement

L'utilisation de topique anesthésique peut être utile avant le traitement des MC de l'enfant.
Parmi les nombreux traitements disponibles, les méthodes de destruction physique sont les plus utilisées : incision, curetage, cryothérapie à l'azote liquide, électrodissection, laser CO_2, peeling à l'acide trichloracétique.
Certains enlèvent le contenu blanchâtre des papules et appliquent un agent caustique tel que le nitrate d'argent, la teinture d'iode ou la podophyline.
La trétinoïne topique semble avoir une certaine efficacité mais au prix d'une irritation locale importante.
Une étude récente compare le traitement par phénolisation au curetage. Les deux méthodes ont une efficacité comparable, mais avec des risques plus importants d'irritation et/ou de cicatrices avec le phénol.
L'efficacité de l'interféron alpha utilisé en intralésionnel ou par voie systémique reste à démontrer.
Le traitement des MC chez le patient VIH positif reste un véritable challenge avec des résistances habituelles aux traitements usuels et un fort taux de récidives.
Le cidofovir est un analogue nucléosidique utilisé dans le traitement de la rétinite à CMV. Le cidofovir topique (crème à 1 %) semble offrir une alternative thérapeutique intéressante dans les formes de MC résistantes aux thérapeutiques usuelles. Les effets secondaires locaux sont fréquents à type d'irritation, sensations de brûlure, érosions, pigmentation postinflammatoire et sont parfois sévères. Une alopécie transitoire de la barbe peut être notée. Des études cliniques sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et l'innocuité de ce traitement.

Plus récemment, l'imiquimod en crème à 5 % a été utilisée avec succès dans une série de 13 patients à raison d'une application par jour pendant 4 semaines. Les effets secondaires sont limités à une irritation locale.

Pour en savoir plus

Barba AR, Kapoor S, Berman B. An open label safety study of topical imiquimod 5 % cream in the treatment of molluscum contagiosum in children. Dermatol Online J 2001 ; 7 : 20.

Buller RML, Palumbo GJ. *Poxvirus pathogenesis.* Microbiol Rev 1991 ; 55 : 80-122.

Hourihane J, Hodges E, Smith J, et al. Interferon alpha treatment of molluscum contagiosum in immunodeficiency. Arch Dis Child 1999 ; 80 : 77-9.

Calista D. Topical cidofovir for severe cutaneous human *Papillomavirus* and molluscum contagiosum infections in patients with HIV/AIDS. A pilot study. J Eur Dermatol Venereol 2000 ; 14 : 484-8.

Cronin TA, Resnik BI, Elgart G, et al. Recalcitrant giant molluscum contagiosum in a patient with AIDS. J Am Acad Dermatol 1996 ; 35 : 266-7.

Dechavin MF, Revuz J, Deniau M. Histoplasmose à *Histoplasma duboisii* : lésions cutanées simulant des molluscum contagiosum. Ann Dermatol Venereol 1983 ; 113 : 715-6.

Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Cambazard F, Claudy A. Skin diseases in children with organ transplants. J Am Acad 2001 ; 44 : 932-9.

Renner P. *Poxviruses.* In : Fields BN, Knipe DM, Melnick JL, et al., Eds. New York : Raven Press ; 1990. Ch. 75.

Friedman M, Gal D. Keloid scars as a result of CO_2 laser for molluscum contagiosum. Obstet Gynecol 1987 ; 70 : 394-6.

Garrett SJ, Robinson JK, Roenigk HH. Trichloroacetic acid peel of molluscum contagiosum in immunocompromised patients. J Dermatol Surg Oncol 1992 ; 18 : 855-8.

Ghura HS, Camp RDR. Scarring molluscum contagiosum in patients with severe atopic dermatitis : a report of two cases. Br J Dermatol 2001 ; 144 : 1086-99.

Goodman DS, Teplitz ED, Wishner A, Kleib RS, Burk PG, Hershenbaum E, et al. Prevalence cutaneous disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS or AIDS-related complex). J Am Acad Dermatol 1987 ; 17 : 210-20.

Gonnering RS, Kronish JW. Treatment of periorbital molluscum contagiosum by incision and curettage. Ophthalmic Surg 1988 ; 5 : 325-7.

Gottlieb SL, Myskowski PL. Molluscum contagiosum. Int J Dermatol 1994 ; 33 : 453-61.

Miller SJ. Cutaneous cryptococcus resembling molluscum contagiosum in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Cutis 1988 ; 41 : 411-2.

Porter CD, Blake VN, Cream JJ, Archard JC. Molluscum contagiosum virus. In : Wright D, Archards L, Eds. Molecular and cell biology of sexually transmitted disease. London : Chapman Amchat ; 1992. p. 233-57.

Reed RJ, Parkinson RP. The histogenesis of molluscum contagiosum. Am J Surg Pathol 1977 ; 1 : 161-6.

Sarma DP, Weilbaecker TG. Molluscum contagiosum in the acquired immunodeficiency syndrom. J Am Acad Dermatol 1985 ; 13 : 682-3.

Schwartz J, Myskowski PL. Molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection. A review of twenty seven patients. J Am Acad 1992 ; 27 : 583-8.

Schwartz JJ, Myskowski PL. HIV-related molluscum contagiosum presenting as a cutaneous horn. Int J Dermatol 1992 ; 31 : 142-4.

Infections virales sexuellement transmissibles

Chapitre 12

Risque viral dans l'assistance médicale à la procréation

Législation et prévention

Marcel Chalet, Hervé Dechaud

L'assistance médicale à la procréation (AMP) a connu dans les années 1980 un développement important avec la pratique de la fécondation in vitro. Les acteurs de l'AMP sont multiples. Les uns sont réels : l'homme et la femme porteurs du projet parental, les donneurs de gamètes, les cliniciens, biologistes et autres personnels de santé agissant de concert pour mettre en œuvre ces techniques ; les autres sont virtuels : l'enfant à naître et le corps social.
Le risque viral existe bien entendu dans le processus naturel de reproduction et se limite à la seule cellule familiale. Dans le cadre de l'AMP, il prend une autre dimension en engageant la responsabilité médicale et en comportant un risque professionnel pour le personnel exerçant dans des structures agréées et un risque nosocomial pour les bénéficiaires de ces techniques.
Il apparut dès lors nécessaire de doter l'AMP d'un cadre légal pour en éviter les dérives et pour prendre en compte en particulier le risque sanitaire, notamment le risque de contamination virale.

1. AMP selon la législation française

La loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal (*J.O.* n° 175 du 30 juillet 1994, p. 11059), définit le champ d'application de l'AMP et prévoit l'observation de règles de sécurité sanitaire définies par décret en Conseil d'État.

1.1. Principes et techniques d'AMP

« L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que de toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel. »
Les techniques d'AMP sont donc l'insémination artificielle dont on connaît plusieurs modalités : intravaginale (IIV), intracervicale (IIC), intra-utérine (IIU) et intrapéritonéale, la fécondation in vitro et transfert d'embryon conventionnelle, FIVETTE ou plus simplement FIV, ou avec micromanipulation des gamètes ou FIV-ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*).

1.2. Indications et limites de l'AMP

« L'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué. »
« Elle a aussi pour objet d'éviter la transmission à l'enfant d'une maladie d'une particulière gravité. »
« L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans et consentant préalablement au transfert d'embryons ou à l'insémination. »

Les limites de l'AMP sont donc le contexte strictement médical en ce qui concerne les indications et l'intérêt de l'enfant à naître. Sont exclues de la pratique de l'AMP, les femmes célibataires, les couples homosexuels féminins et les femmes ménopausées. De même, la procréation post-mortem est interdite. Les techniques d'AMP utilisent soit les gamètes du couple (AMP intraconjugale), soit les gamètes d'un donneur (AMP avec tiers donneur). En cas de stérilité des deux partenaires, le double don direct de gamètes est interdit mais la loi prévoit l'accueil d'embryons. L'AMP avec sperme frais de donneur est interdite.
Le recours à la cryoconservation est parfois nécessaire. Elle concerne des spermatozoïdes prélevés par ponction (ponction déférentielle, épididymaire, voire testiculaire), du sperme éjaculé (autoconservation ou don de sperme), du tissu gonadique (pulpe testiculaire ou cortex ovarien) ou des embryons.
Les *tableaux 12.1, 12.2 et 12.3* font le lien entre les techniques d'AMP autorisées et les indications.

Tableau 12.1. AMP intraconjugale et infertilité du couple.

Techniques d'AMP[1]	Indications	
	Masculine	Féminine
IIV	Troubles sexologiques	Troubles sexologiques
IIC	Autoconservation de sperme Altérations modérées du sperme Troubles sexologiques	Troubles sexologiques
IIU	Autoconservation de sperme Altérations modérées du sperme Anticorps antispermatozoïdes	Stérilité cervicale Anticorps antispermatozoïdes
FIV	Autoconservation de sperme Altérations modérées du sperme Anticorps antispermatozoïdes Azoospermie excrétoire[2]	Obstruction tubaire bilatérale Altération tubaire Endométriose Anticorps antispermatozoïdes
FIV-ICSI	Autoconservation de sperme Altérations majeures du sperme Akinétozoospermies Anticorps antispermatozoïdes Azoospermie excrétoire[2] Azoospermie sécrétoire[2] Anticorps antispermatozoïdes	Facteur ovocytaire ?

[1]Les techniques d'AMP sont classées par ordre croissant de pénibilité. Les techniques d'AMP les moins lourdes sont toujours envisagées en première intention lorsque les bilans d'infertilité sont favorables à leur réalisation. En cas d'échec, on pourra le cas échéant gravir un à un les paliers allant des techniques les plus simples aux techniques les plus sophistiquées. [2]Spermatozoïdes obtenus par ponction et éventuellement cryoconservés.

Tableau 12.2. AMP intraconjugale et risque de transmission à l'enfant de maladies d'une particulière gravité.

Maladies génétiques		
		Technique d'AMP[1]
Avec diagnostic anténatal fiable[2]		IIU, FIV ou FIV-ICSI
Accessible au DPI[3, 4]		FIV-ICSI
Patients à risque viral		
Virus concerné	Patient concerné	Technique d'AMP[1]
VIH[5]	Femme	IIV, IIC, IIU, FIV ou FIV-ICSI
	Homme	IIU ou FIV-ICSI
VHC[6]	Femme	IIU, FIV ou FIV-ICSI
	Homme	IIU, FIV ou FIV-ICSI
VHB[6]	Femme	IIU, FIV ou FIV-ICSI
	Homme	IIU, FIV ou FIV-ICSI

[1]Il sera tenu compte dans le choix de la technique d'AMP de facteurs d'infertilité masculins ou féminins associés aux risques génétiques ou viraux. [2]L'indication de l'AMP est un problème d'infertilité du couple. [3]Diagnostic pré-implantatoire. Autorisé depuis août 1999. [4]Le recours à l'AMP est nécessaire pour mettre en œuvre le DPI. [5]Patients séropositifs. La séropositivité est une indication légale de l'AMP. [6]Patients virémiques. L'infectivité par le VHC ou le VHB est découverte lors d'une prise en charge en AMP pour infertilité ou est une indication d'AMP.

Tableau 12.3. AMP avec tiers donneur.

Nature du don	Technique d'AMP[1]	Indications
Don de sperme	IIC IIU FIV FIV-ICSI	Azoospermie sécrétoire Azoospermie excrétoire Génétiques Couples VIH sérodifférents[2] Échec de l'AMP intraconjugale
Don d'ovocytes	FIV FIV-ICSI	Dysgénésies gonadiques Ménopause précoce Génétiques
Accueil d'embryons	Transfert d'embryons congelés	Stérilité de l'homme et de la femme Génétiques

[1]En tenant compte d'un éventuel facteur d'infertilité masculin ou féminin associé. [2]Homme séropositif-femme séronégative.

soit étendue à tous les virus. Pour le CMV, la recherche concerne le dosage des IgG et des IgM. Il précise en outre les modalités d'appariement donneur–receveur en fonction de leur statut sérologique vis-à-vis du CMV ;
– concernant l'autoconservation du sperme, il impose la « recherche de maladies infectieuses transmissibles : VIH1 et 2, syphilis, hépatites B et C ».
L'arrêté du 11 avril 2001 relatif à l'accueil d'embryons rend obligatoire « la recherche d'une infection par les virus VIH1 et 2, par les virus des hépatites B et C et la recherche de la syphilis » pour les deux membres du couple à l'origine de l'embryon dans un délai d'au moins 6 mois après la date de congélation de l'embryon.
L'arrêté du 10 mai 2001 modifie l'arrêté du 12 janvier 1999 et précise les modalités de « prise en charge en assistance médicale à la procréation des patients à risque viral ».
Les virus concernés sont le VIH1 et 2, le VHB et le VHC.
L'arrêté du 19 juillet 2002 modifie l'arrêté du 10 mai 2001 en ce qui concerne le cas de couples porteurs du VHB.

1.3.2. Dans la pratique

Lorsque l'on observe la chronologie des dispositions légales en termes de règles sanitaires, on peut se demander quelle fut l'attitude des professionnels de santé en la matière avant la parution de ces différents textes. Comme cela est souvent le cas, c'est la prise de conscience individuelle puis collective du risque qui a généré la réflexion au sein de groupes de travail ou de différentes instances nationales et amené les pouvoirs publics à rédiger les textes ci-dessus répertoriés.
Ainsi, les CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains), dès leur création en 1973, ont fait le choix de n'utiliser que du sperme cryoconservé et effectué les tests sanitaires du moment pour les donneurs et les receveurs. Dès 1986, ils ont organisé la prise en charge en AMP avec tiers donneur, des couples sérodifférents pour le VIH, avec homme séropositif et femme séronégative. Dès 1992, ils ont effectué le double dépistage pour les donneurs de sperme.
En 1996, les CECOS ont initié un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC) multicentrique sur l'excrétion du CMV dans le sperme congelé de donneurs.
En 1996, les biologistes de laboratoires d'étude de la fécondation et de la conservation des œufs (BLEFCO) ont, sans attendre les décrets d'application des lois dites de bioéthique de juillet 1994, proposé une attitude en matière de dépistage et de prise en charge des patients infectés par le VHB ou le VHC en AMP intraconjugale.
À partir de 1997, plusieurs rapports émanant de l'Académie nationale de médecine, du Conseil national du sida ou du Comité consultatif national d'éthique ont formulé des recommandations pour la prise en charge en AMP intraconjugale des couples où l'homme est séropositif pour le VIH.
Au cours de l'année 2000, trois protocoles ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida), deux concernant la prise en charge AMP intaconjugale des couples où seul l'homme est séropositif pour le VIH (CECOS Toulouse et CECOS Paris-Cochin) et un concernant les couples dans lesquels au moins l'un des membres est infecté par le VHC (étude multicentrique) ont vu le jour.

2.2. Risque de contamination des membres du couple en cours d'AMP

Ce risque concerne uniquement le risque de transmission dans le sens homme–femme, le sperme et ses différentes composantes étant source de contamination. Plusieurs cas de contaminations au cours d'actes d'AMP intraconjugale ou avec tiers donneur ont été rapportés.

2.3. Virus transmissibles à l'enfant

A priori, la contamination virale de l'enfant est essentiellement une transmission mère–enfant survenant pendant la grossesse, à l'accouchement ou dans le post-partum. La transmission virale par le père passe donc nécessairement par l'infection préalable de la mère. Ces risques de contamination sont consignés dans le *tableau 12.5*.

2.4. Risque professionnel et nosocomial

A priori, ce risque concerne essentiellement le VIH, le VHB et le VHC *(tableau 12.6)*. Les recommandations de la circulaire DGS/DH n° 98/249 du 20 avril 1998, relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé, doivent être respectées et même renforcées (voir plus loin, *Sécurité au laboratoire*).

3. Prévention du risque viral en AMP

En AMP intraconjugale, les patients à risque viral concernés par les décrets ou arrêtés sanitaires sont les hommes ou femmes séropositif(ve)s pour le VIH et séropositif(ve)s et virémiques pour le VHC et le VHB. La séropositivité peut être découverte lors d'une demande d'AMP ou préexister à cette demande.

Tableau 12.5. Transmission verticale mère–enfant.

Virus	Circonstances		
	Pendant la grossesse	Lors de l'accouchement	Au cours de l'allaitement
VIH[1]	+[2]	++	++
HTLV	+(?)[3]	+(?)[3]	++++
VHC[1]	+	+	+[4]
VHB[1]	+	++++	+[5]
CMV	+++	+[6]	+[6]

[1]La charge virale plasmatique maternelle est un élément déterminant du risque de transmission verticale mère–enfant. [2]Le nombre de + est proportionnel au risque de transmission. [3]Risque faible s'il existe. [4]Risque faible, l'allaitement n'est pas contre-indiqué. [5]La sérovaccination de l'enfant étant de mise, l'allaitement n'est pas contre-indiqué, sauf s'il existe des lésions du mamelon. [6]L'infection périnatale est en général asymptomatique et n'entraîne pas de séquelles.

Hidden page

Tableau 12.7. Équipements et matériels spécifiques en AMP pour patients à risque viral.

Équipement pour les manipulations
Hotte à flux laminaire vertical
Centrifugeuse à nacelles étanches
Étuve à CO_2
Microscope
Microscope inversé
Matériel nécessaire à l'ICSI
Équipement pour la cryoconservation
Appareil pour remplissage et soudure automatique des paillettes
Paillettes de haute sécurité
Récipients cryogéniques de stockage spécifique à chaque virus :
– VIH ou co-infections VIH-hépatites
– VHC
– VHB
Récipients de secours

Lorsque l'homme est infecté par le VIH ou le VHC, le principe est de disposer de préparations de spermatozoïdes mobiles décontaminées et contrôlées. Faute de pouvoir disposer en toutes circonstances d'une recherche de l'agent infectieux en temps réel (quelques heures), les préparations de spermatozoïdes mobiles susceptibles d'être utilisées pour les techniques d'AMP seront au préalable cryoconservées. Toutefois, si la congélation permet de mieux gérer le temps du contrôle, elle présente un inconvénient majeur, à savoir le traumatisme engendré par la succession congélation-décongélation entraînant un appauvrissement des préparations en spermatozoïdes mobiles fonctionnels en termes de mobilité, voire de fécondance. Cette perte de spermatozoïdes fonctionnels est de nature à faire proposer une technique d'AMP plus lourde, alors qu'elle n'était pas a priori indiquée. Par exemple, pour réaliser une IIU avec quelques chances de succès, il faut disposer d'au moins 500 000 spermatozoïdes mobiles progressifs. Cependant, le minimum requis d'un million est souvent retenu par les biologistes de la reproduction.

3.1.2.2. Infection par le VIH

3.1.2.2.1. Critères de sélection et mise en œuvre de l'AMP

Au-delà de l'observation des dispositions légales concernant la prise en charge en AMP, le couple doit consentir à la mise en œuvre de techniques spécifiques visant à réduire certains risques, s'engager à avoir une vie sexuelle protégée et accepter le principe de plusieurs entretiens avec l'équipe pluridisciplinaire *(tableaux 12.8 et 12.9)*.

Dans le cas d'une contamination par le VIH, deux cas de figure sont envisageables : homme séropositif–femme séronégative ou homme séronégatif–femme séropositive. La situation où les deux membres du couple sont infectés n'est pas considérée par les textes actuels. Leur prise en charge est-elle envisageable ?

Tableau 12.8. Critères de sélection.

Homme séropositif ou femme séropositive[1]
Séropositif pour le VIH1, souche quantifiable Traité ou non Attester d'un suivi régulier de son infection Indemne de pathologies évolutives Taux de CD4 > 200/µL[2] Si le sujet est traité, le taux d'ARN plasmatique doit être stable[3]
Femme séronégative
Séronégative dans les 2 mois précédant la demande et au moment de l'inclusion
Homme séronégatif
Séronégatif dans les 2 mois précédant la demande et au moment de l'inclusion

[1]Pour la femme séropositive, il faut prendre en compte en plus les effets tératogènes des traitements antirétrovirus. [2]À deux reprises dans les 4 mois précédant la demande et au moment de l'inclusion. [3]Augmentation ≤ 0,5 log dans les 4 mois précédant la demande et au moment de l'inclusion.

Tableau 12.9. Mise en œuvre de l'AMP[1].

Homme séropositif
Évaluation trimestrielle de l'état de santé Traitement du sperme en circuit à risque viral
Femme séronégative
Surveillance virologique, sérologie VIH et recherche de l'ARN viral plasmatique : – dans les 15 jours précédant la tentative d'AMP – 2 à 3 semaines, puis 3 mois et 6 mois après cette tentative[2] – à l'accouchement
Homme séronégatif
Contrôle sérologique ? Pas de traitement du sperme en circuit à risque viral
Femme séropositive[3]
Traitement antirétroviral[4] Traitement et manipulation du liquide folliculaire en circuit à risque viral

[1]Le centre doit pouvoir mettre en œuvre l'ensemble des techniques d'AMP. Les actes d'AMP seront réalisés dans l'établissement lui-même. [2]Même en cas d'échec de la tentative. [3]Le suivi de la grossesse et de l'enfant à la naissance devront être effectués en liaison avec des équipes obstétricales et pédiatriques spécialisées. [4]La stratégie du traitement antirétroviral doit tenir compte des effets de ces traitements sur le fœtus.

3.1.2.2.2. Procédures biologiques et virologiques de contrôle et de décontamination du sperme lorsque l'homme est VIH séropositif

Le sperme recueilli au laboratoire dans le respect des procédures en vigueur est subdivisé en trois fractions *(figure 12.1)*.

Fraction n°1 → Spermogramme / Spermocytogramme / Spermoculture

Fraction n°2 → Traitement du sperme [1] → Gradient de densité → Lavage intermédiaire → Migration ascendante = fraction finale → Congélation [2] / Evaluation de la Charge virale

Fraction n°3 → Centrifugation → Plasma Séminal → Congélation → Evaluation de la Charge virale → ≤ 10 000 copies/ml / [redacted] → [redacted]

Evaluation de la Charge virale → [redacted] → [redacted]

Evaluation de la Charge virale → [redacted] → Charge virale initiale du plasma séminal

Charge virale initiale du plasma séminal → < à 1000 copies/ml → IIU, FIV, FIV-ICSI [4]

Charge virale initiale du plasma séminal → > à 1000 copies/ml → FIV-ICSI

Figure 12.1. Contrôle et décontamination du sperme lorsque l'homme est séropositif pour le VIH.
[1]Voir figure 12.3. [2]Un test de décongélation sera pratiqué pour évaluer la tolérance des spermatozoïdes à la congélation. Il permet de connaître le nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs dont on pourra disposer pour réaliser l'AMP. [3]La fraction finale congelée sera traitée après réchauffement à température ambiante, lavée et soumise à la technique de migration ascendante afin d'éliminer le mélange cryoprotecteur et pour isoler les spermatozoïdes mobiles. On obtient ainsi la fraction à inséminer. [4]Le choix de la technique dépend du bilan féminin et du nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs présents dans la fraction à inséminer.

3.1.2.3. Infection par le VHC

3.1.2.3.1. Critères de sélection et mise en œuvre de l'AMP

L'observation des dispositions légales concernant la prise en charge en AMP est requise. En outre, le couple doit consentir à la mise en œuvre de techniques spécifiques visant à réduire certains risques. La pratique de rapports protégés est recommandée s'il existe des lésions génitales. Plusieurs entretiens sont envisagés, à la suite de quoi les critères médicaux de prise en charge sont laissés à l'appréciation de l'équipe pluridisciplinaire.
Si l'homme est virémique pour le VHC ou si la femme est virémique, le sperme ou, le cas échéant, le liquide folliculaire seront traités en circuit à risque viral. Dans le cas d'une séropositivité de la femme, les modalités du suivi de l'enfant seront déterminées par des équipes pédiatriques.

3.1.2.3.2. Procédures biologiques et virologiques de contrôle et décontamination du sperme lorsque l'homme est séropositif pour le VHC

Le sperme recueilli au laboratoire dans le respect des procédures en vigueur est subdivisé en trois fractions *(figures 12.2 et 12.3)*.

3.1.2.4. Infection par le VHB

Les mesures prophylactiques efficaces existent pour éviter la contamination par le VHB. Les deux membres du couple sont informés par le praticien « des

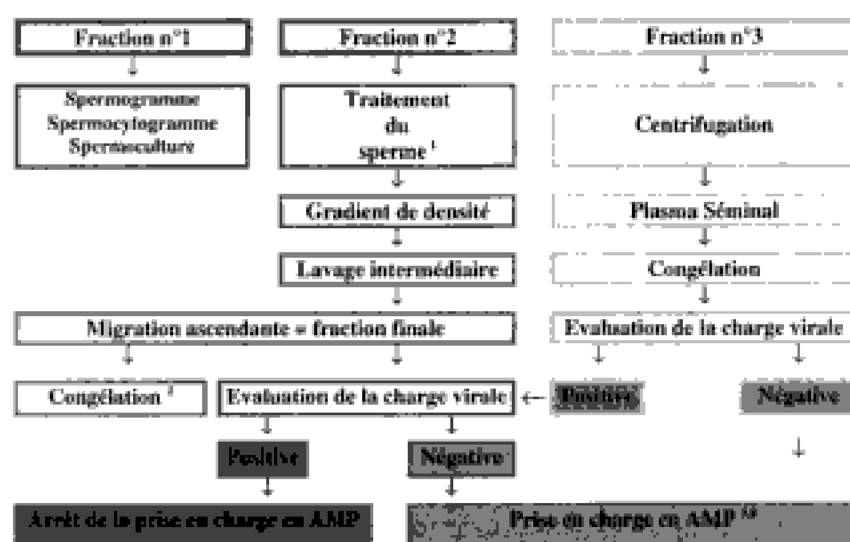


Figure 12.2. Contrôle et décontamination du sperme lorsque l'homme est séropositif pour le VHC.
[1]Voir figure 12.3. [2]Un test de décongélation sera pratiqué pour évaluer la tolérance des spermatozoïdes à la congélation. Il permet de connaître le nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs dont on pourra disposer pour réaliser l'AMP. [3]La fraction finale congelée sera traitée après réchauffement à température ambiante, lavée et soumise à la technique de migration ascendante afin d'éliminer le mélange cryoprotecteur et pour isoler les spermatozoïdes mobiles. On obtient ainsi la fraction à inséminer. [4]Le choix de la technique dépend du bilan féminin et du nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs présents dans la fraction à inséminer.

recommandations vaccinales émises par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, en matière d'hépatite B ». La prise en charge en AMP est possible avec des modalités différentes selon le partenaire infecté. Toutefois, en cas de positivité des marqueurs d'infectivité, Ag HBe ou, mieux, dosage de l'ADN-VHB par PCR, il vaut mieux s'abstenir. Le *tableau 12.10* résume les différents cas de figure.

Concernant le risque nosocomial et à titre prophylactique, il est souhaitable de proposer une vaccination systématique de toutes les femmes lors d'une prise en charge en AMP. En outre, le sperme ou le liquide folliculaire de sujets infectés seront traités en circuit à risque viral.

Par ailleurs, la vaccination contre le VHB des personnels de santé est obligatoire et limite de ce fait le risque de contamination au cours des manipulations. Les rapports protégés sont recommandés.

Tableau 12.10. Conduite à tenir en cas de présence d'Ag HBs.

Sexe	ADN VHB	Conduite à tenir
Homme	Négatif	Vacciner la femme et vérifier l'efficacité de la vaccination
Femme	Négatif	Sérovaccination de l'enfant dans les 72 h après la naissance
Homme	Positif	Consultation en hépatologie et traitement éventuel
Femme	Positif	Consultation en hépatologie et traitement éventuel[1]

[1]Traitement par interféron contre-indiqué pendant la grossesse.

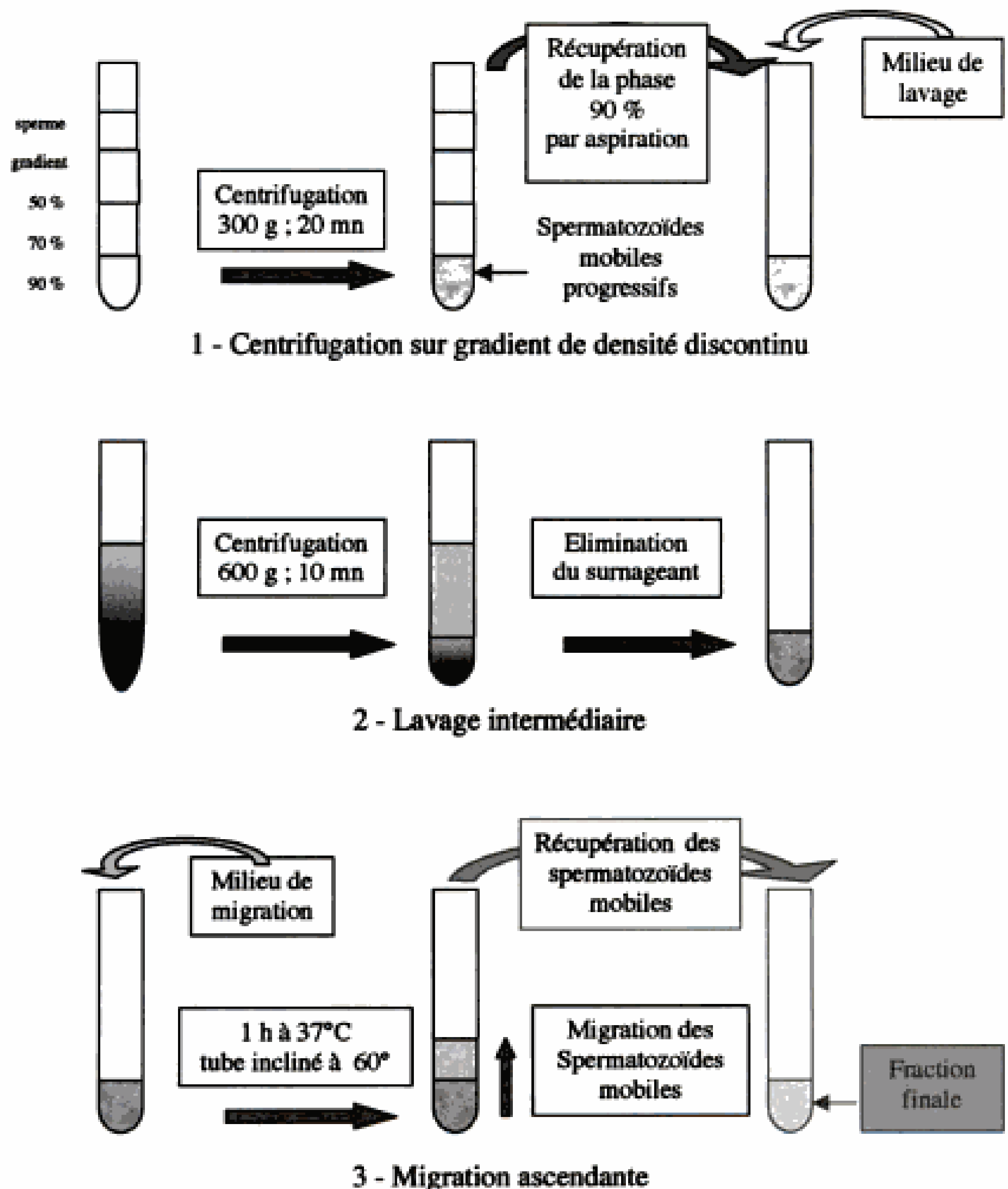


Figure 12.3. Traitement du sperme.

3.2. AMP avec tiers donneur

3.2.1. Contrôle des donneurs

L'ensemble des tests sanitaires est résumé dans le *tableau 12.11.*

3.2.1.1. Don de sperme

Deux dépistages sont obligatoires. Le premier dépistage précède le premier don de sperme, le deuxième intervient 6 mois après le dernier recueil de sperme.

Tableau 12.11. Tests sanitaires concernant les donneurs de gamète.

Premier dépistage	Deuxième dépistage[1,2]
VIH1 et 2[3]	VIH1 et 2[3]
VHC[3]	VHC[3]
VHB[3,4] (Ag HBs, anti-HBs, anti-HBc)	VHB[3,4] (Ag HBs, anti-HBs, anti-HBc)
HTLV-I et II[3]	HTLV-I et II[3]
CMV[5] (IgG et IgM)	CMV[5] (IgG et IgM)
Syphilis[3]	Syphilis[3]

[1]Pour le don de sperme, 6 mois après le dernier recueil de sperme. [2]Pour le don d'ovocytes, 6 mois après l'obtention des embryons. [3]Les tests doivent être négatifs. [4]S'agissant de l'hépatite B, peuvent être retenus les donneurs vaccinés (anti-HBs positif). [5]Concernant le CMV, le deuxième dépistage est effectué uniquement si le premier est négatif. Sont retenus les donneurs séronégatifs aux deux dépistages et considérés comme des donneurs CMV négatifs et attribués de préférence aux couples receveurs dont les deux membres sont CMV négatifs. Sont également retenus les donneurs CMV-IgG positifs au premier dépistage. Ces donneurs CMV positifs peuvent être attribués aux couples receveurs dont au moins un des membres est lui-même CMV positif. Sont récusés les donneurs présentant des IgM au premier dépistage ou les donneurs ayant fait une séroconversion entre la première et la deuxième recherche.

Il est prévu en outre un dépistage de la sérologie syphilitique, la pratique d'une spermoculture pour chaque prélèvement de sperme et, par interrogatoire, la recherche d'un risque potentiel de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou d'autres encéphalopathies subaiguës spongiformes.

3.2.1.2. Don d'ovocytes

La pratique du don d'ovocytes nécessite la mise en œuvre d'une fécondation in vitro des ovocytes de la donneuse avec les spermatozoïdes de l'homme du couple receveur et la congélation des embryons obtenus. Les tests obligatoires concernant les donneuses d'ovocytes sont identiques à ceux exigés pour les donneurs de sperme. Deux dépistages sont également prévus, un premier avant le don, un deuxième 6 mois après la tentative de FIV. Si les tests à ce deuxième dépistage sont favorables, les embryons seront décongelés et transférés.

3.2.2. Contrôle des receveurs

Les deux membres du couple sont concernés. Le couple receveur, du moment qu'on lui a attribué un donneur selon des critères précis, peut être considéré comme un couple pris en charge en AMP intraconjugale. Les contrôles effectués seront donc les mêmes et réalisés selon les mêmes modalités. Cependant, étant donné les recherches effectuées pour les donneurs, les couples receveurs seront dépistés également pour le HTLV-I et II et pour le CMV.

3.2.3. Accueil d'embryon

Comme le prévoit la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, un couple pour lequel l'AMP intraconjugale ou l'AMP avec tiers donneur ne peuvent aboutir peut accueillir un embryon. Ce couple doit remplir les conditions légales en matière d'AMP et notamment satisfaire aux règles de sécurité sanitaire.

Les embryons qui peuvent être accueillis sont des embryons surnuméraires obtenus en FIV. Les deux membres du couple géniteur doivent entre autres effectuer des tests sanitaires au moins 6 mois après la date de congélation des embryons. Ce dépistage concerne les virus VIH1 et VIH2, les virus des hépatites B et C et la syphilis.

3.3. Cryoconservation

3.3.1. Indications

Nous ne considérerons que le cadre de l'AMP intraconjugale. La cryoconservation concerne plusieurs éléments biologiques dont on trouvera la liste dans le *tableau 12.12*, en fonction de l'indication.

3.3.2. Tests sanitaires

Avant toute autoconservation, une recherche des marqueurs biologiques d'infection ou d'infectivité pour le VIH1 et 2, les hépatites B et C et la syphilis est exigée. Un deuxième contrôle 6 mois après la conservation serait souhaitable.

Tableau 12.12. Indications masculines et féminines d'autoconservation.

Indications masculines	Élément biologique
Autoconservation avant traitement stérilisant masculin[1]	Sperme Pulpe testiculaire Cellules germinales[2]
Autoconservation à titre préventif[3]	Sperme
Autoconservation avant vasectomie	Sperme
Autoconservation dans le cadre d'une AMP intraconjugale	Sperme Ponctions testiculaires Ponctions épididymaires Ponctions déférentielles Pulpe testiculaire
Indications féminines	**Élément biologique**
Autoconservation avant traitement stérilisant féminin[1]	Ovocytes[4] Cortex ovarien[2]
Autoconservation dans le cadre d'une AMP intraconjugale	Cortex ovarien[2] Embryons surnuméraires[5]

[1]On entend par traitement stérilisant : les traitements chirurgicaux, par chimiothérapie ou radiothérapie susceptibles d'entraîner une stérilité définitive. [2]Ces conservations appartiennent au domaine de la recherche et doivent entrer dans un protocole de recherche validé par le CCPPRB. [3]À l'exception des conservations de simple convenance. [4]Actuellement non maîtrisé. [5]Le nombre d'embryons transférés est limité en général à deux ou trois. Les embryons non transférés sont les embryons dits surnuméraires dont certains peuvent être cryoconservés et utilisés ultérieurement.

3.3.3. Conditionnement et conditions de conservation des échantillons

Les prélèvements provenant de patients positifs pour les marqueurs du VIH, du VHB ou du VHC seront traités en circuit à risque viral pour ce qui est du conditionnement et du stockage en vue de cryoconservation. Nous prendrons comme exemple la cryoconservation d'un prélèvement de sperme de patient infecté par le VIH, le VHB ou le VHC *(figure 12.4).*

Plusieurs étapes sont à considérer.

Étape n° 1 : analyse standard du sperme. Un aliquot de sperme sera réservé à la pratique d'une spermoculture.

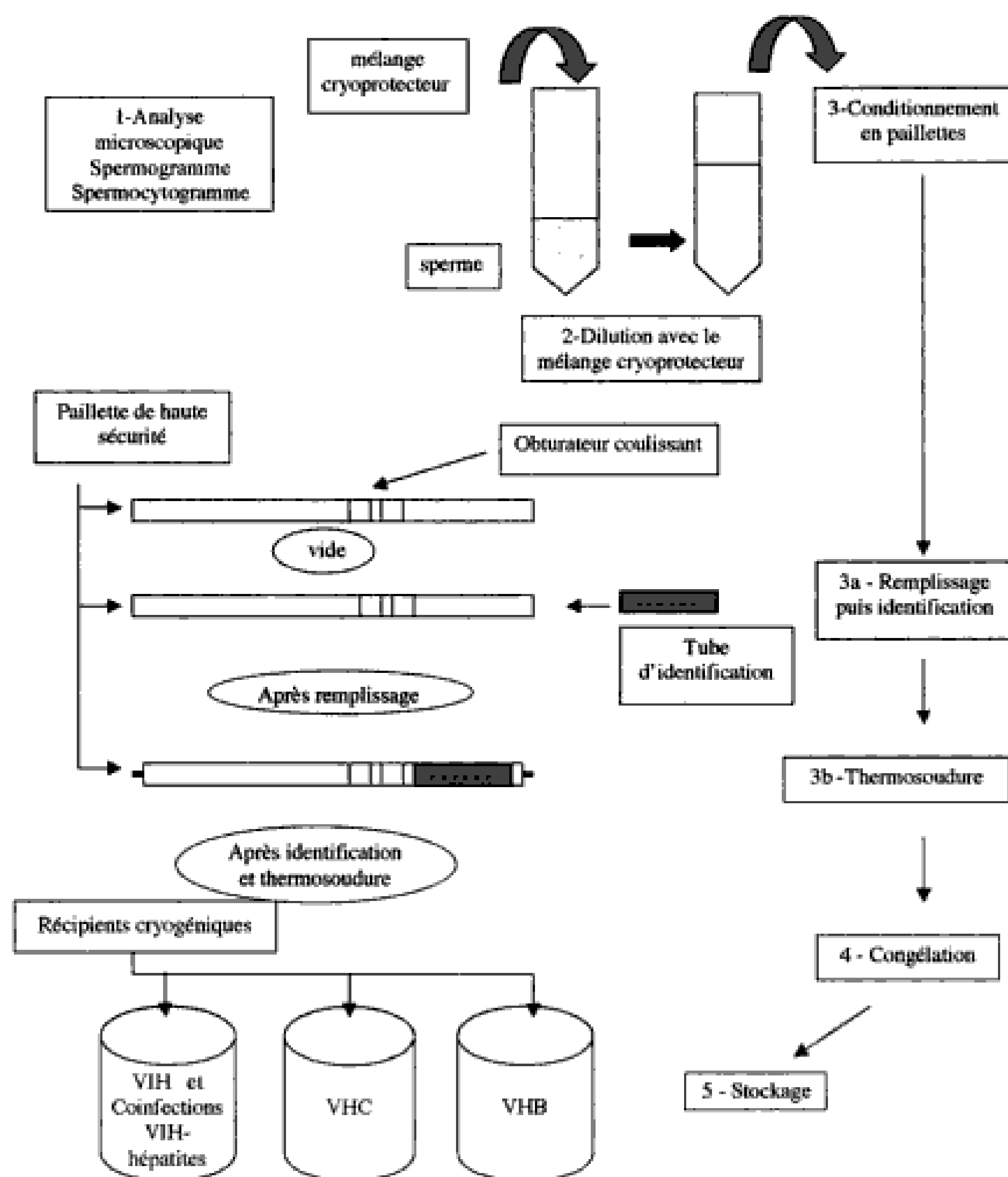


Figure 12.4. Conditionnement et stockage d'un prélèvement de sperme de patient infecté.

Étape n° 2 : dilution de l'éjaculat avec le milieu cryoprotecteur.
Étape n° 3 : conditionnement en paillettes de haute sécurité. Ces paillettes se présentent sous forme d'un tube d'un volume utile de 0,3 mL. Elles sont fabriquées à partir d'une résine ionomère sans agent plastifiant. Un obturateur coulissant, constitué de deux parties hydrophobes enserrant une poudre hydrophile, garantit la biosécurité de l'échantillon et de son environnement lors du remplissage et du vidage de la paillette. Ces paillettes stérilisées par irradiation sont remplies par aspiration d'air au travers de l'obturateur coulissant, de façon automatique ou manuelle. Une fois remplie, chaque paillette est identifiée par un fourreau externe ou un tube intérieur sur lesquels figure un code-barre ou un code alphanumérique. Après identification, la fermeture se fait par soudure autogène aux deux extrémités. Parmi les avantages de ces paillettes, l'on peut citer leur grande résistance mécanique, la non-toxicité cellulaire, leur étanchéité vis-à-vis de virus dont le VIH et la sûreté de l'identification.
Étape n° 4 : congélation des paillettes.
Étape n° 5 : stockage des paillettes. La constatation de contamination par le VHB de lots de cellules de moelle osseuse au cours de leur conservation en poches dans l'azote liquide et la mise en évidence du VHB dans les dépôts de cuves d'azote liquide où ces lots avaient séjourné montrent à l'évidence un risque potentiel de « diffusion » de virus de poche en poche via l'azote liquide. La résistance des poches et une fermeture défectueuse ont été incriminées dans cette contamination. Tout ceci incite à la prudence et, malgré les caractéristiques rassurantes des paillettes de haute sécurité, il a été convenu de stocker de façon séparée les prélèvements de patients infectés, et ceci en fonction du virus en cause.
D'autres moyens pourraient cependant être envisagés comme le stockage en vapeurs d'azote ou l'adjonction au milieu cryoprotecteur de substances antivirales.
Le premier de ces moyens est immédiatement applicable puisqu'il existe une nouvelle génération de récipients de stockage où les échantillons se trouvent dans une ambiance gazeuse froide entre – 185 °C et – 196 °C, l'azote liquide étant piégé dans une matière absorbante.
Le deuxième moyen évoqué doit faire l'objet d'évaluations. Signalons toutefois les propriétés antivirales, vis-à-vis du VIH et du CMV en particulier, et non spermicides d'une protéine purifiée à partir de *Phytolacca americana* et dénommée *pockeweed antiviral protein*. Des spermatozoïdes humains incubés en présence de cette protéine conservent leur mobilité et leur capacité à pénétrer les ovocytes de hamster dépellucidés. De plus, cette protéine s'est révélée non toxique pour les cellules épithéliales du tractus génital féminin. Cette protéine pourrait donc apporter une garantie supplémentaire en cryoconservation et éventuellement lors de la préparation de sperme de patients séropositifs pour le VIH en cours d'AMP.

Pour en savoir plus

Anderson DJ. Assisted reproduction for couples infected with the human immunodeficiency virus type 1. Fertil Steril 1999 ; 72 : 592-4.

Baccetti B, Benedetto A, Collodel G, di Caro A, Garbuglia AR, Piomboni P. The debate on the presence of HIV1 in human gametes. J Reprod Immunol 1998 ; 41 : 41-67.

Bielanski A, Nadin-Davis S, Sapp T, Lutze-Wallace C. Viral contamination of embryos cryopreserved in liquid nitrogen. Cryobiology 2000 ; 40 : 110-6.

Davison F, Alexander GJ, Trowbridge R, Fagan EA, Williams R. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes, of chronic HBsAg carriers. A lack of relationship with serum markers of replication. J Hepatol 1987 ; 4 : 37-44.

D'Cruz OJ, Uckun FM. Pokeweed antiviral protein : a potential non-spermicidal prophylactic antiviral agent. Fertil Steril 2001 ; 75 : 106-14.

Dulioust E, Tachet A, De Almeida M, Finkielsztejn L, Rivalland S, Salmon D, et al. Detection of HIV1 in seminal plasma and seminal cells of HIV1 seropositive men. J Reprod Immunol 1998 ; 41 : 27-40.

Fédération des BLEFCO. Propositions d'attitudes en matière de dépistage des hépatites B et C préalables à la tentative d'AMP intracouple. Contracept Fertil Sex 1997 ; 25 : 313-24.

Fujino T, Nagata Y. HTLV-1 transmission for mother to child. J Reprod Immunol 2000 ; 47 : 197-206.

Gabriel R. Infections virales en obstétrique. Collection Gynécologie Obstétrique. Paris : Masson ; 2001.

Gromb S, Beylot J, Lazarini HP. Sperm conservation and HIV infection. Med Sci Law 1995 ; 35 : 197-200.

Lesourd F, Izopet J, Mervan C, Payen JL, Sandres K, Monrozies X, et al. Transmissions of hepatitis C virus during the ancillary procedures for assisted conception. Hum Reprod 2000 ; 15 : 1083-5.

Letur-Konïrsch H, Collin G, Sifer C, Devaux A, Kuttenn F, Madelenat P, et al. Safety of cryopreservation straws for human gametes or embryos : a study with human immunodeficiency virus-1 under cryopreservation conditions. Hum Reprod 2003 ; 18 : 140-4.

Levy R, Tardy JC, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage J, et al. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. Hum Reprod 2000 ; 15 : 810-6.

Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Exposito R, Huguet J. Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection from HIV1 seropositive man. Hum Reprod 1998 ; 13 : 3247-9.

Mansat A, Mengelle C, Chalet M, Boumzebra A, Mieusset R, Puel J, et al. Cytomegalovirus detection in cryopreserved semen samples collected for therapeutic donor insemination. Hum Reprod 1997 ; 12 : 1663-6.

Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. AIDS 2000 ; 14 : 2093-9.

Pawlotsky JM, Zorn JR. Virus et assistance médicale à la procréation. In : Denis F, Ed. Paris : John Libbey Eurotext ; 1999. p. 436-45.

Pudney J, Nguyen H, Xu C, Anderson DJ. Microscopic evidence against HIV1 infection in germ cells or attachment to sperm. J Reprod Immunol 1999 ; 44 : 57-77.

Schepard RN, Schock J, Robertson K, Shugars DC, Dyer J, Vernazza P, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in different biological compartments. J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 1414-8.

Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. Lancet 1995 ; 346 : 137-9.

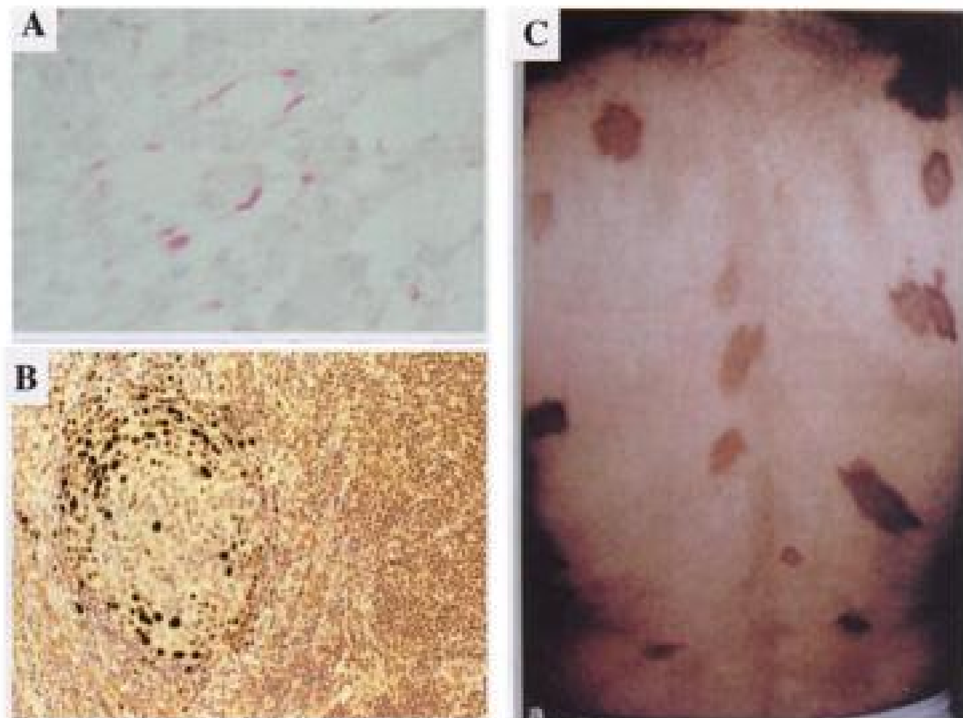
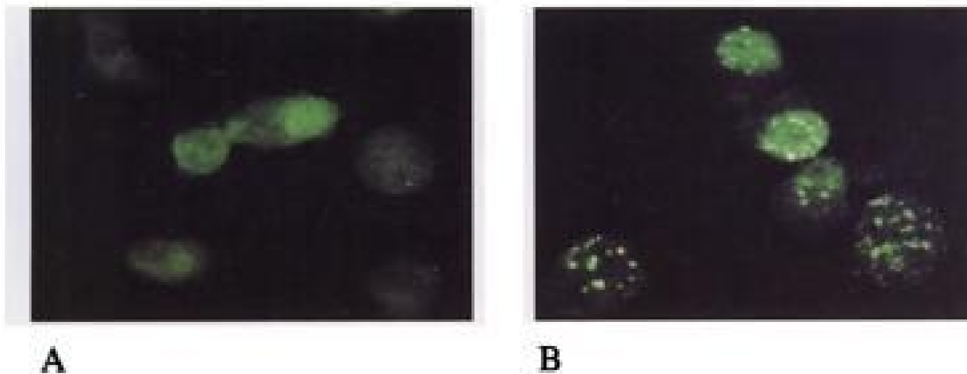


Figure 4.1. A. Aspect en immunohistochimie avec l'anticorps monoclonal LN53 dirigé contre la protéine de latence LNA1 de l'HHV8 dans une lésion précoce de MK à type de plaque. Près de 50 % des cellules fusiformes expriment LNA avec un marquage nucléaire caractéristique. (X 40) (cliché Nicolas Dupin). **B.** Aspect en immunohistochimie d'un ganglion de maladie de Castleman avec l'anticorps LN53 dirigé contre la protéine de latence LNA1 de l'HHV8. Les cellules exprimant LNA sont des cellules immunoplasmablastiques du manteau folliculaire. (X 40) (cliché Nicolas Dupin). **C.** Lésion de maladie de Kaposi (cliché Nicolas Dupin).



A B

Figure 4.4. Sérodiagnostic par immunofluorescence des infections à HHV8. **A.** Sérologie négative. **B.** Sérologie positive.

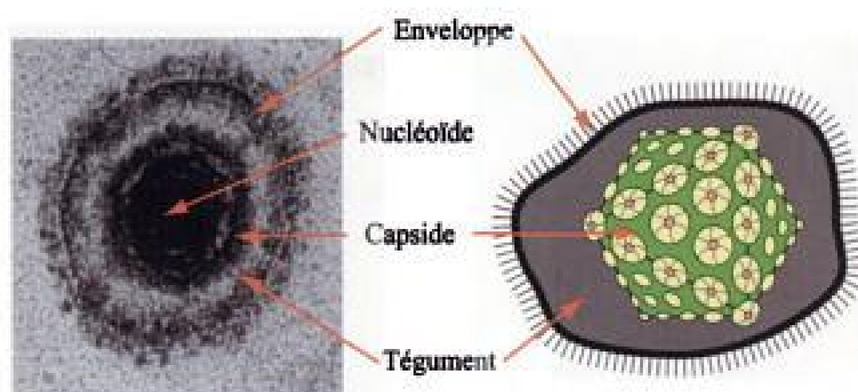


Figure 5.1. Structure schématique et microscopie électronique de l'EBV.



Figure 11.1. Molluscum contagiosum : lésion cutanée isolée.



Figure 11.2. Molluscum contagiosum : lésions multiples sur le fourreau de la verge.

Infections virales sexuellement transmissibles

Coordinateur

Michel Segondy

Collection dirigée par

Jean-Claude Nicolas

Les infections sexuellement transmissibles (IST) représentent actuellement un problème majeur de santé publique. Au cours des dernières décennies, les infections virales ont occupé une place de plus en plus prépondérante et l'émergence de nouveaux virus particulièrement redoutables et sexuellement transmissibles a sensiblement bouleversé à l'échelle mondiale la problématique des maladies sexuellement transmissibles.

Les IST d'origine virale se caractérisent par la grande diversité des tableaux cliniques rencontrés : lésions cutanéo-muqueuses (herpès génital, papillomavirus...) mais aussi sida, hépatites ou syndromes mononucléosiques. Certains de ces virus transmis par voie sexuelle sont responsables d'infections chroniques (VIH, virus de l'hépatite B), d'autres sont associés à des lésions malignes (papillomavirus, HTLV-I, HHV-8) et pratiquement tous sont transmissibles de la mère à l'enfant avec des conséquences souvent gravissimes pour l'enfant à naître.

Cet ouvrage, écrit par des spécialistes venus d'horizons divers, s'adresse aussi bien aux cliniciens qu'aux biologistes. Il apporte une mise au point sur les différents virus sexuellement transmissibles en développant les aspects épidémiologiques et cliniques, les techniques de diagnostic, les mesures de prévention et la prise en charge thérapeutique de ces infections.

Les auteurs

Sophie Alain
Laurent Bélec
Vincent Calvez
Marcel Chalet
Joliette Coste
Hervé Dechaud
François Denis
Nicolas Dupin
Bruno Halioua
Claire Ligeron-Esbraya
Véronique Loustaud-R
Françoise Lunel
Jean-Élie Malkin
Anne-Geneviève Marce
Philippe Mayaud
Laurent Meunier
Joseph Monsonego
Jean-Claude Nicolas
Sylvie Ranger-Rogez
Michel Segondy
Philippe Vande Perre

ISBN : 2-84299-484-1
ISSN : 1631-3623
37 €
IVS

